

UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN RAFFAELE

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

DAL DIGIUNO PROLUNGATO AL DRINK
PREOPERATORIO: REVISIONE DELLA
LETTERATURA

Relatore: Dott. Umberto Casiraghi

Correlatore: Dott. Mignozzi Fabio

Elaborato finale di:

Stefano Pochetti

Matr. 006182

Anno Accademico 2013-2014

CONSULTAZIONE TESI DI LAUREA

Il sottoscritto Stefano Pochetti n° matr. 006182,
nato a Sant'Angelo Lodigiano il 16 novembre 1990
autore della tesi dal titolo:

**DAL DIGIUNO PROLUNGATO AL DRINK
PREOPERATORIO: REVISIONE DELLA LETTERATURA**

AUTORIZZA

la consultazione della tesi stessa, fatto divieto di riprodurre, in tutto o in parte, quanto in esso contenuto.

Data Firma

NON AUTORIZZA

la consultazione della tesi stessa.

Data Firma

UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN RAFFAELE
Facoltà di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

Elaborato finale di: Stefano Pochetti

Relatore: Dott. Umberto Casiraghi
Correlatore: Dott. Fabio Mignozzi

DAL DIGIUNO PROLUNGATO AL DRINK PREOPERATORIO:
REVISIONE DELLA LETTERATURA

Introduzione: Per gli interventi chirurgici in elezione si è fatto ricorso, per lungo tempo, al digiuno dalla mezzanotte o “overnight fasting” al fine di ottenere un completo svuotamento gastrico, evitando quindi il rischio di inalazione di materiale nelle vie aeree. Nonostante questo approccio sia ancora attualmente molto praticato è stato, da tempo, posto in discussione per l’eccessivo stress indotto all’organismo sottoposto ad intervento chirurgico, le alterazioni metaboliche indotte dal digiuno (Lun et al., 2012) e la conseguente riduzione di apporto di liquidi che determina ipovolemia. Quest’ultima viene compensata successivamente, dall’equipe sanitaria, con un sovraccarico di fluidi intravenosi che portano a ipervolemia e accumulo extravascolare con conseguenti complicanze respiratorie, cardiovascolari e gastrointestinali (Lobo et al., 2013). In relazione a questa problematica, nell’ambito dell’“Enhanced recovery after surgery” (ERAS) (Smith et al., 2011) viene supportata l’idea di un ridotto periodo di digiuno preoperatorio e l’assunzione di liquidi chiari a base di carboidrati fino a poco prima dell’intervento chirurgico (Dock-Nascimento et al., 2012).

Obiettivo dello studio: Lo scopo di questo elaborato è quello di effettuare una revisione della letteratura circa il digiuno preoperatorio, l’assunzione di un drink a base di carboidrati nel periodo preoperatorio e l’influenza di questa somministrazione rispetto agli outcome postoperatori, in particolar modo rispetto all’insulino resistenza.

Materiali e metodi: La ricerca degli studi primari e secondari è stata condotta utilizzando le banche dati PubMed e Cochrane Library, selezionando gli articoli pubblicati fra il 28-12-2008 e il 28-12-2013 analizzando meta-analisi, revisioni

sistematiche della letteratura, revisioni di studi randomizzati controllati e studi randomizzati controllati.

Conclusioni: Il prolungato digiuno preoperatorio peggiora gli outcomes perioperatori e non è supportato da evidenze scientifiche. Una riduzione del tempo di digiuno migliora la condizione metabolica e la volemia. L'utilizzo di un drink preoperatorio fino a due ore prima dell'induzione dell'anestesia generale, inoltre, risulta essere una procedura sicura, in relazione ai tempi di svuotamento gastrico, ma sono necessari ulteriori studi, con numerosità campionaria adeguata per confermarne i potenziali benefici che attualmente sono stati evidenziati in alcuni studi.

UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN RAFFAELE
Facoltà di Medicina
Corso di Laurea in Infermieristica

Elaborato finale di: Stefano Pochetti

Relatore: Dott. Umberto Casiraghi
Correlatore: Dott. Fabio Mignozzi

FROM AN EXTENDED FASTING TO THE PREOPERATIVE DRINK:
A REVIEW OF LITERATURE

Background: For long time, in the elective surgery has been used the midnight fasting. This method that can also be called the "overnight fasting" has been utilized with the purpose to get a suit gastric emptying, avoiding therefore the risk of inhalation of material in the airways. Although this approach is still currently and widely exploited, it has been called into question for the excessive induced stress to the organism submitted to surgical intervention. Researches have also shown that the metabolic changes induced by fasting (Mon et al., 2012) and the consequent reduction in fluid intake leads to hypovolemia, subsequently compensated by the health team, with an overload of intravenous fluids and extravascular accumulation leading to respiratory complications, cardiovascular and gastrointestinal. In relation to this issue, as part of its "Enhanced recovery after surgery (ERAS) (Smith et al., 2011) supports the idea of a reduced preoperative fasting and taking clear liquids containing carbohydrates until just prior to surgery (Dock-Nascimento et al. a., 2012).

Aim of the review: The aim of this paper is to carry out a review of the literature about taking a drink based on carbohydrates in the immediate preoperative and the influence of this administration compared to postoperative outcomes, particularly with respect to insulin resistance.

Materials and methods: The research of the articles analyzed in this paper was made through the PubMed and Cochrane Library database selecting articles published between December 28th, 2008 and December 28th, 2008.

The articles selected are: meta-analysis, systematic reviews, reviews of RCT, randomized controlled trials.

Conclusions Prolonged preoperative fasting is an adverse procedure during patients' hospital stay not supported by scientific evidence and reduction of the time of preoperative fasting improves metabolism and fluid balance. In addition, the use of a preoperative drink is a safe procedure considering the time for gastric emptying, but in some studies there is not an important improvement of postoperative outcomes.

Dedica

*Alla mia famiglia,
che ha sempre supportato le mie scelte di vita*

Indice

Indice	1
Introduzione	2
1. Materiali e metodi	5
1.2 Risultati della ricerca	6
2. Il digiuno preoperatorio	8
2.1 Lo svuotamento gastrico	10
3. Lo stress metabolico indotto dal digiuno preoperatorio	14
3.1 Il trasporto del glucosio e l'insulino resistenza	16
3.2 L' ERAS e il digiuno preoperatorio	19
4. Carico preoperatorio di acqua e glucosio	25
5. Indicazioni operative della letteratura	43
5.1 Linee guida società Europea di Anestesiologia (ESA)	43
5.2 Linee guida ERAS Society	46
5.3 Protocolli Italian perioperative Program	48
Conclusioni	49
Bibliografia	51
Sitografia	62
Ringraziamenti	63

Introduzione

L'organismo umano necessita di carburante per sopravvivere, e l'introduzione di questo carburante non avviene in continuo, ma in occasioni ripetute durante i pasti della giornata. In una condizione in cui i requisiti energetici richiesti dall'organismo sono superiori all'apporto energetico per un periodo prolungato di tempo, si genera una situazione di severo stress metabolico caratterizzato da deficit energetico che viene manifestato sottoforma di fame (Nygren J., 2006). Il termine stress viene applicato ai settori della fisiologia e della neuroendocrinologia in merito a quelle forze che causano lo squilibrio di un organismo minacciando l'omeostasi dello stesso. I fattori di stress si manifestano mediante lesioni fisiche, cambiamenti chimici o fattori emotivi e la risposta del corpo a questi fattori può essere attentamente quantificata (Wilmore DW., 2002).

In ambito chirurgico, studi compiuti su una popolazione pediatrica, e confermati anche sugli adulti, hanno osservato che lunghi periodi di privazione di cibo e bevande nei pazienti preoperatori possono portare ad una grave situazione di stress con fame, sete, irritabilità e mancata compliance da parte del paziente (Pandit et al., 1997).

Per quanto concerne il digiuno preoperatorio da liquidi, un periodo prolungato di mancata assunzione porta i pazienti in uno stato di ipovolemia perioperatoria, che, spesso, è compensata con un eccessivo apporto di fluidi endovenosi che generano un sovraccarico volemico. A questo si associa uno shift di liquidi dall'intravascolare all'extravascolare con conseguente imbibizione dei tessuti a livello respiratorio e della mucosa intestinale, con conseguenti complicanze respiratorie e intestinali, se vengono infusi maggiormente i cristalloidi. Come descritto nella figura 1, le conseguenze di una condizione di ipovolemia vanno dall'aumento delle complicanze polmonari, alla riduzione del volume circolante e della perfusione renale, alterazione della coagulazione, compromissione del microcircolo, iperemia, rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno, disfunzioni mitocondriali, endoteliali e multi organo. Le conseguenze dell'ipervolemia, invece, sono: acidosi ipercloremica, edema splancnico e polmonare e aumento o riduzione degli scambi gassosi, aumento della pressione intra-addominale, riduzione del flusso ematico e mesenterico, riduzione dell'ossigenazione tissutale, acidosi muscolare, compromessa riparazione tissutale, deiscenza anastomotica,

riduzione della mobilità, alterazione della coagulazione, compromissione del microcircolo, disfunzioni endoteliali e multi organo (Lobo et al., 2013)

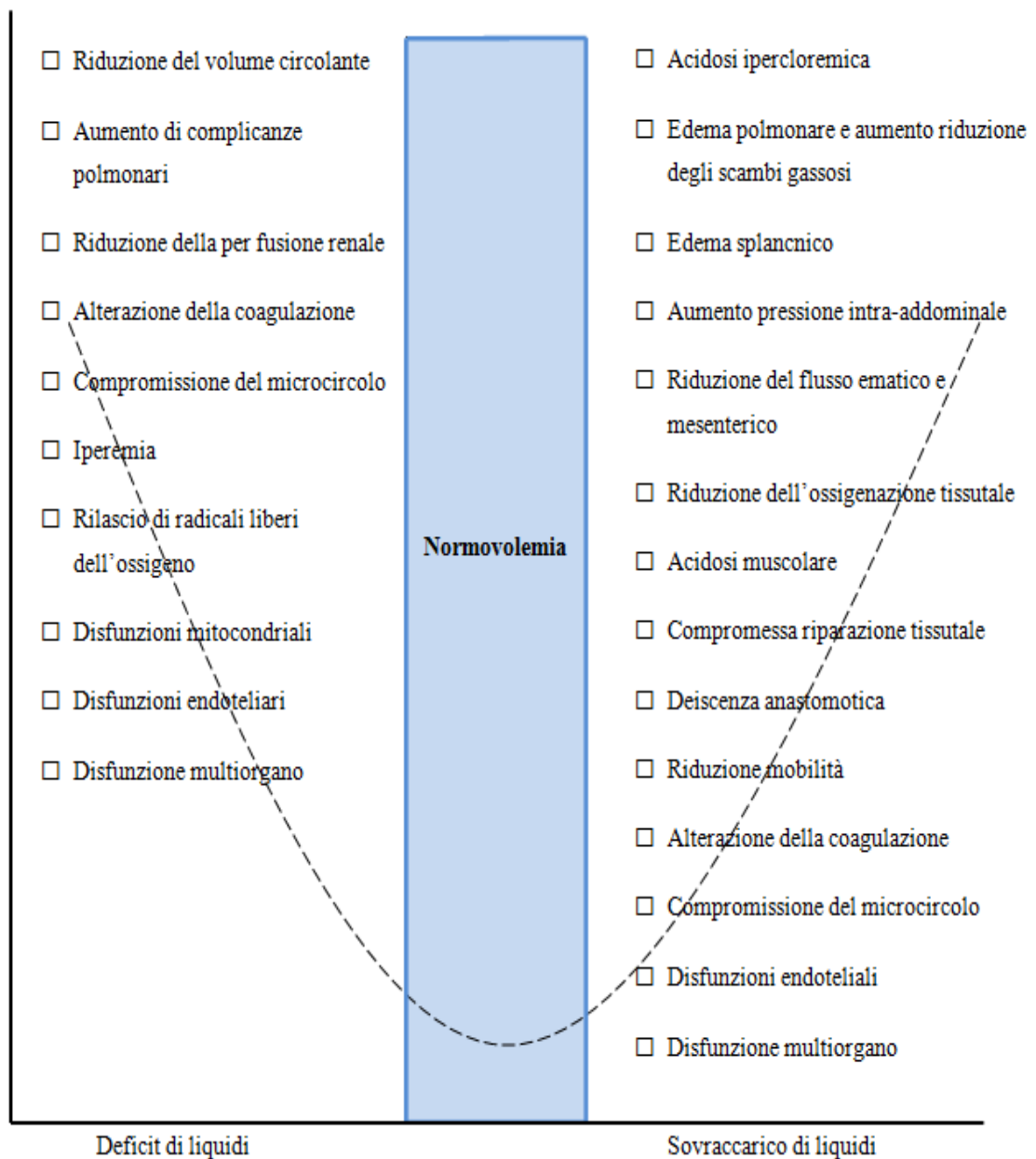


Fig. 1: Effetti sistemici conseguenti all'alterazione del bilancio volemico (Lobo et al., 2013)

Alla situazione di squilibrio volemico indotta dal digiuno da liquidi, si genera un incremento dello stress metabolico eliminando l'apporto calorico all'organismo durante il prolungato digiuno preoperatorio da solidi che porta paradossalmente a iperglicemia per sviluppo di insulino resistenza (Faria et al., 2009).

La figura 2 riassume come, partendo da una situazione di stress metabolico, associata a ulteriore stress indotto dall'anestesia e le condizioni critiche del paziente si può arrivare ad una situazione di iperglicemia, che può quindi essere considerata una diretta correlazione dello stress metabolico digiuno indotto.

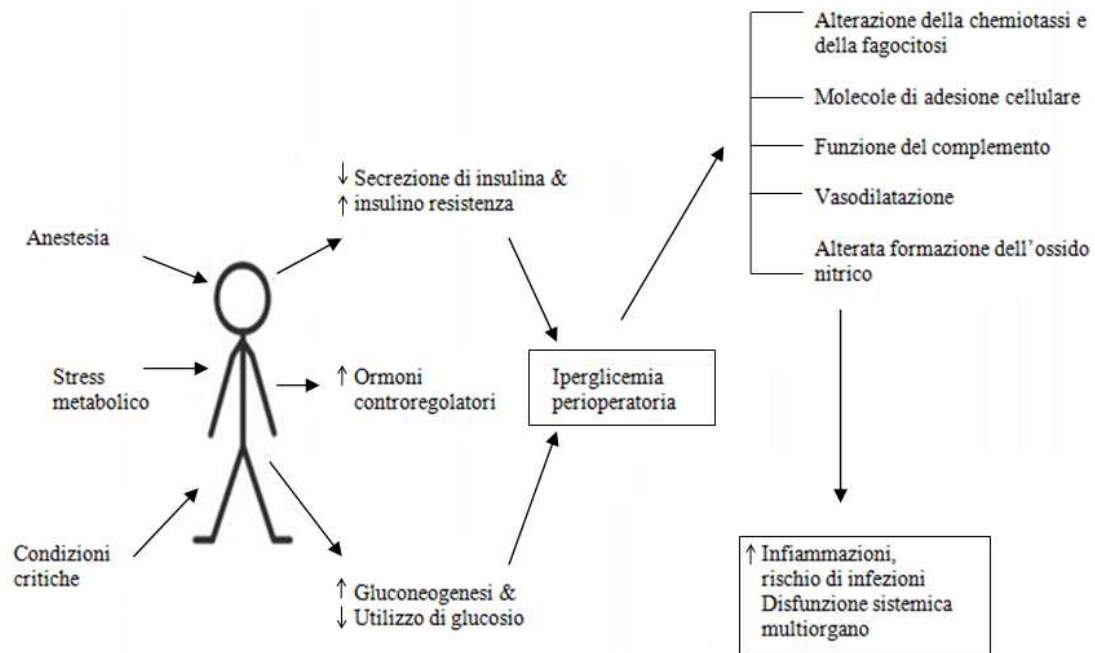


Fig. 2: Fisiopatologia e conseguenze dell'iperglicemia perioperatoria (Warner et al., 2009)

Storicamente, l'iperglicemia nei pazienti critici veniva considerata una situazione a favore dell'organismo, con la funzione di fornire energia agli organi vitali. Successivamente, si è consolidato che si tratta di una condizione che può aumentare il rischio di mortalità e morbosità nel periodo di degenza del paziente (Lipshutz et al., 2009).

1. Materiali e metodi

1.1 Strategie di ricerca

La revisione della letteratura è stata condotta sulla base del seguente PIO:

P: pazienti sottoposti a intervento chirurgico

I: utilizzo di un drink preoperatorio

O: migliori outcome post operatori

Per effettuare la revisione bibliografica della letteratura sono stati interrogati i database Medline, attraverso PubMed, e Cochrane library.

La selezione è stata effettuata mettendo come limite la lingua inglese e la data dal 18/12/2008 al 18/12/2013, usando le seguenti parole chiave:

preoperative carbohydrate

preoperative drink

Sono stati analizzati tutti i titoli e gli abstracts, eliminando gli articoli trovati più di una volta, per selezionare gli articoli ritenuti rilevanti. Gli articoli che non sono stati inclusi in questa revisione sono stati considerati poco pertinenti al focus del lavoro di tesi. Il dettaglio del lavoro viene riassunto nelle tabelle sottostanti.

preoperative carbohydrate: (preoperative[Title/Abstract] AND (carbohydrates [Title/Abstract] OR carbohydrate[Title/Abstract])) AND (("2008/12/18"[PDAT] : "2013/12/18"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

(preoperative[All Fields] AND drink[All Fields]) AND (("2008/12/18"[PDAT] : "2013/12/18"[PDAT]) AND English[lang])

1.2 Risultati della ricerca

Banca dati: Medline		
Parola chiave	Risultati ottenuti	Risultati rilevanti
preoperative carbohydrate	137	Ahmed et al., 2010 Awad et al., 2009 Taniguchi et al., 2009 Awad et al., 2010 Awad et al., 2011 Awad s et al., 2012 Awad, 2013 Bopp et al., 2011 Burden, 2012 Can et al., 2009 Crenshaw, 2011 Dock-Nascimento et al., 2012a Feguri et al., 2012 Gustafsson et al., 2008 Gustafsson et al., 2011 Hendry et al., 2010 Kaska et al., 2010 Lassen el al., 2010 Lauwick et al., 2009 Li et al., 2012 Ljungqvist et al., 2011 Ljungqvist., 2010 Ljungqvist., 2010 Lobo et al., 2009 Mathur et al., 2010 Okabayashi et al., 2009 Okabayashi T et al., 2011 Ozer et al., 2013 Protic et al., 2010 Ramirez et al., 2011 Tamura et al., 2013 Taniguchi et al., 2011 Tran et al., 2013 Van Ginhoven et al., 2009 Vermulen et al., 2011 Viganò et al., 2012 Wang et al., 2010

preoperative drink	44	Awad et al., 2011 Awad, 2010 Ljungqvist O, 2009 Faria et al., 2009 Helminen et al., 2009 Cam et al., 2009 Awad, et al., 2011 Protic et al., 2010 Dock-Nascimento et al., 2012b Ljunggren et al., 2012 Awad et al., 2012 Oyama et al., 2011 Kim et al., 2013 Peixe-Machado et al., 2013 Lidder et al., 2013 Smith et al., 2011 Borges et al., 2011 Schmitz et al., 2011 Aguilar-Nascimento et al., 2010 Yatabe et al., 2013
---------------------------	----	---

Banca dati: Cochrane Library		
Parola chiave	Risultati ottenuti	Risultati rilevanti
Preoperative drink	4	0
preoperative carbohydrate	4	Smith et al, 2011b

2. Il digiuno preoperatorio

Il digiuno e la nutrizione preoperatoria sono un ricorrente oggetto di studi e ricerche cliniche in merito alla sicurezza legata all'anestesia generale e alla conseguente protezione delle vie aeree da un lato e dall'altro alla risposta metabolica dell'organismo allo stress conseguente all'intervento chirurgico (Van Ginhoven et al., 2009). Il digiuno prolungato prima dell'anestesia generale è stato considerato un dogma per lungo tempo e le motivazioni che hanno spinto all'adozione di quest'abitudine dalla mezzanotte del giorno precedente all'intervento chirurgico sono dovute alla presunta correlazione con una riduzione sia del volume sia dell'acidità del contenuto gastrico. Questo al fine di eliminare il rischio di rigurgito e inalazione di materiale gastrico nell'albero respiratorio con conseguenti complicanze quali ostruzione delle vie aeree e polmonite abingestis, situazione nota come sindrome di Mendelson (De Aguilar-Nascimento et al, 2010).

Nella prima metà del '800, due anni dopo la prima induzione di anestesia generale, fu riscontrata la prima morte correlata alla procedura stessa di anestesia. Una giovane donna, a seguito dell'induzione dell'anestesia con cloroformio, aspirò il proprio contenuto gastrico e morì per le complicanze derivanti. Di conseguenza per la prima volta fu proposto di utilizzare il digiuno prima di un intervento chirurgico per evitare la presenza di contenuti nello stomaco, che sarà quindi vuoto (Anonymous, 1848). In contrasto con quanto affermato fino a quel tempo, nel 1855 John Snow scrisse che il miglior momento per compiere un intervento chirurgico era dopo la colazione, argomentando comunque il concetto che il vomito derivante dall'induzione dell'anestesia generale con uno stomaco non vuoto rappresenta una situazione inconveniente che è meglio evitare (Snow, 1855).

Nonostante questa prima apposizione, il digiuno fu considerato comunque da eseguirsi in modo routinario fino a quando, nelle linee guida pubblicate nel 1883 da Lister, si affermò che è preferibile l'assenza di materiale solido nello stomaco quando si esegue un'anestesia generale, ma potrebbe essere salutare bere una tazza di tè due ore circa prima dell'intervento chirurgico (Lister J, 1883). Infatti, per ridurre il rischio di ab ingestis ai pazienti, tra la fine del 18esimo e l'inizio del 19esimo secolo, era proposta una tazza di tè qualche ora prima dell'intervento ma, in seguito ad alcuni casi complicati che mostrarono l'insuccesso di questa pratica, si ha avuto una regressione al "nil by

mouth from midnight”, ovvero al digiuno completo dalla mezzanotte. Questo pensiero è stato mantenuto fino al 20esimo secolo, ma nell’ultimo decennio è stato nuovamente messo in questione l’utilità del digiuno pre operatorio, ed è stato dimostrato che l’assunzione di liquidi chiari due ore prima dell’intervento chirurgico non incrementa il volume gastrico residuo e il rischio di aspirazione (Van Ginhoven et al., 2009).

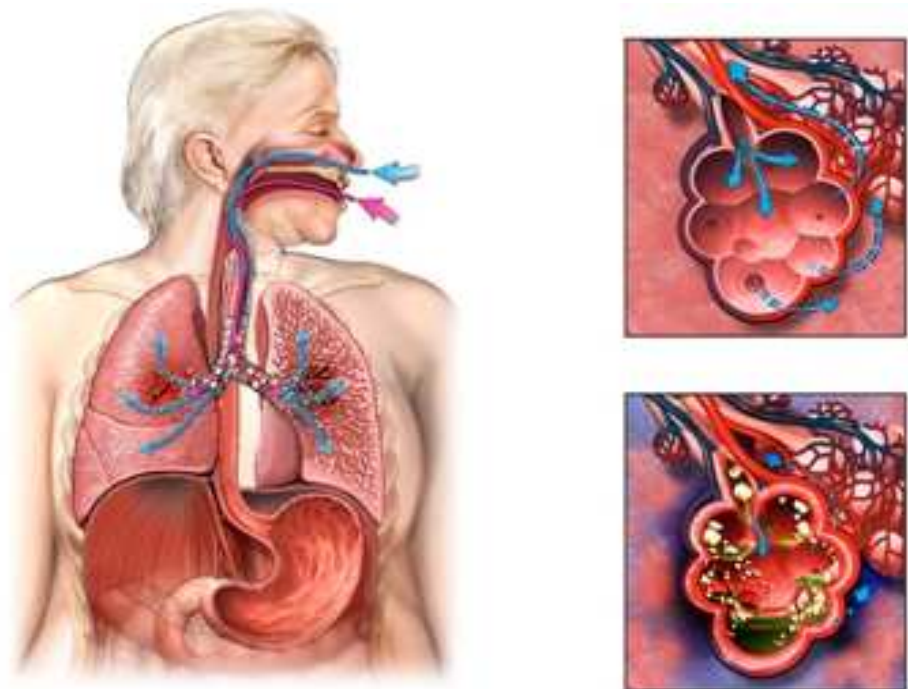


Fig 3: La relazione anatomica tra la parte gastro-esofagea dell’apparato digerente e le alte vie aeree e i polmoni provocano ab-ingestis polmonare durante il rigurgito o vomito quando il paziente è anestetizzato.

Il volume e l’acidità del contenuto gastrico sono il risultato della secrezione gastrica, dell’assunzione di solidi e liquidi e dallo svuotamento gastrico. E’ importante ricordare che, perché avvenga una situazione di rigurgito con ab-ingestis polmonare dopo l’induzione dell’anestesia generale, deve essere presente una certa quantità di liquidi, indicata da alcuni studi come 200 ml per i pazienti adulti, ma in altri pazienti è stato riscontrato sufficiente un quantitativo di 10-30 ml (Søreide et al., 2005).

L’aria introdotta nello stomaco durante la ventilazione aumenta il rischio d’inalazione nell’albero bronchiale di contenuto gastrico. Indipendentemente dal volume e dalla qualità del contenuto gastrico, i pazienti obesi, con noto reflusso gastro esofageo e pazienti con difficoltà respiratorie sono particolarmente a rischio di polmonite da aspirazione (Søreide et al, 2005).

2.1 Lo svuotamento gastrico

Generalmente, l'assorbimento calorico può avere inizio non appena le sostanze nutrienti raggiungono il lume intestinale. Per evitare l'ingresso simultaneo di una massa di nutrienti nel duodeno, è necessaria una rigorosa regolazione dello svuotamento gastrico. Il coordinamento si ottiene dalla delicata interazione tra diversi fattori: i riflessi autonomi e del sistema nervoso enterico, i riflessi dovuti alla distensione, l'attività di ormoni gastrointestinali e ormoni pancreatici. I tempi di svuotamento dello stomaco sono influenzati non solo dalla presenza di solidi o liquidi ma anche dall'osmolarità, dalla viscosità e dal volume del contenuto gastrico, oltre al rapporto tra grassi, proteine e carboidrati (Vermeulen et al., 2011).

In una situazione fisiologica, lo svuotamento gastrico da liquidi è influenzato dal gradiente di pressione presente fra lo stomaco e il duodeno e dal volume, dalla densità, dal pH e dall'osmolarità del liquido stesso. Questo processo per l'acqua e per altri fluidi non calorici segue una curva esponenziale, che inizia dieci minuti dopo l'assunzione e porta ad avere lo stomaco vuoto tra una e due ore dopo l'assunzione, come mostrato nella figura 4. (Søreide et al., 2005).

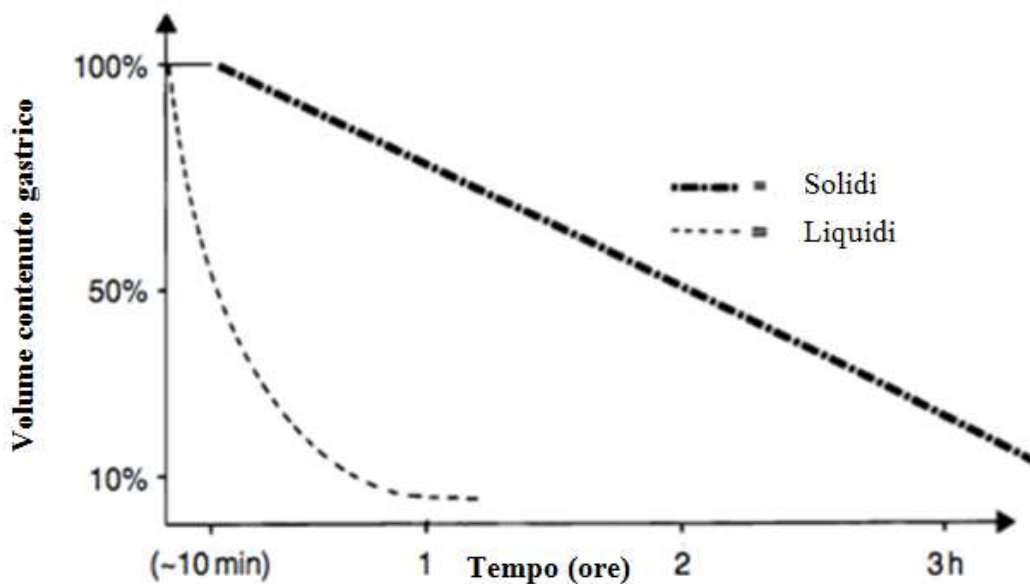


Fig. 4: Per i liquidi ad elevata concentrazione di glucosio inizialmente lo svuotamento avviene più lentamente, ma dopo 90 minuti la differenza di svuotamento rispetto ai liquidi non calorici è insignificante (Søreide et al., 2005)

In uno studio del 1995 Nygren e colleghi valutarono lo svuotamento gastrico preoperatorio negli interventi di chirurgia elettiva dopo la somministrazione di un drink a base di carboidrati. In questo studio furono inclusi pazienti sottoposti a colecistectomia laparoscopica e paratiroidectomia, con livello di ASA I o II e senza storia di diabete mellito, precedente chirurgia gastrica o farmaci che alterano lo svuotamento gastrico. I pazienti furono randomizzati alla somministrazione orale di 400 ml di drink a base di carboidrati (285 mOsm/kg, 12.0% di carboidrati, 0.46 mg/ml di sodio, 1,93 ml/ml di potassio) e la stessa quantità di acqua quattro ore prima dell'induzione dell'anestesia.

Lo svuotamento gastrico nei pazienti che avevano assunto carboidrati è risultato più lento rispetto al gruppo di controllo con acqua nei primi sessanta minuti dopo l'induzione. Comunque, dopo novanta minuti, è rimasto nello stomaco solamente una ridotta quantità di soluzione, che non è stata considerata significativa (Fig. 5).

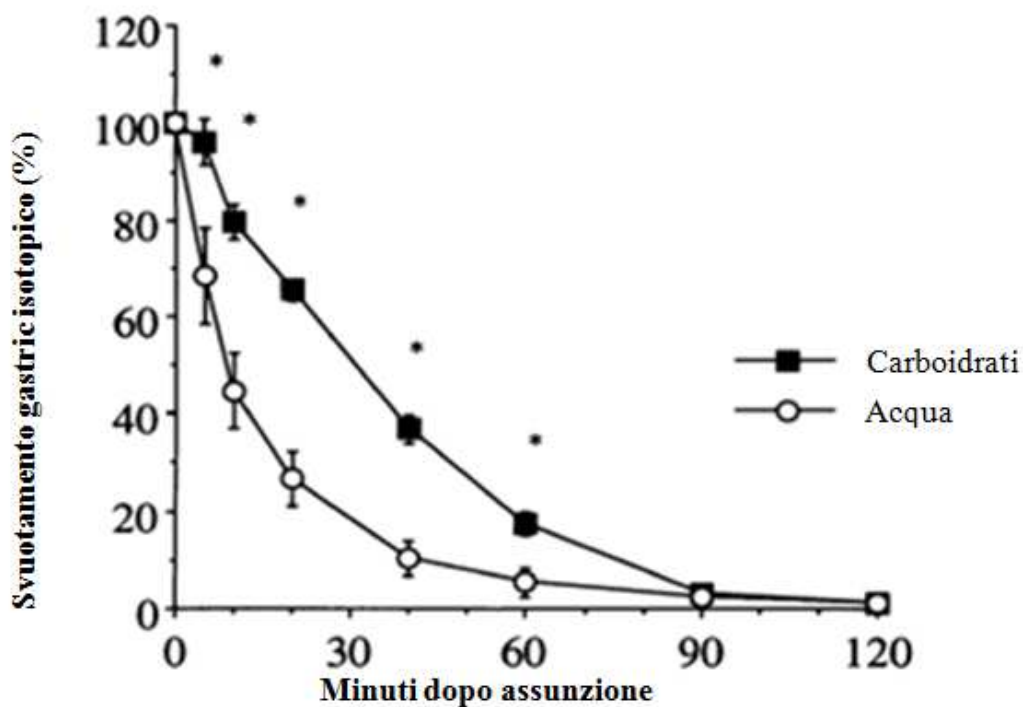


Fig. 5: Svuotamento gastrico nei pazienti con somministrazione di drink a base di carboidrati paragonato ai pazienti che hanno assunto acqua prima della chirurgia elettiva. $p < 0.05$ (Nygren et al., 1995)

Questo studio porta a pensare che l'assunzione due ore prima dell'anestesia generale di liquidi ad alto contenuto di carboidrati sia sicura come l'assunzione della sola acqua nei pazienti non diabetici. Nei pazienti con diabete di tipo I o II, lo svuotamento gastrico è rallentato di circa il 30-50% rispetto ai pazienti (Gustafsson et al, 2008) non diabetici. Horowitz e colleghi (2002), affermano però che la velocità di svuotamento gastrico è aumentata nei pazienti con diabete di tipo II subito dopo l'insorgenza della malattia, e in una minoranza dei casi anche nei pazienti con diabete di tipo I. Al fine di chiarire meglio la velocità di svuotamento gastrico nei pazienti affetti da diabete mellito Gustafsson e colleghi (2008) hanno elaborato uno studio con lo scopo di determinare la possibilità di somministrare carboidrati (CHO) nei pazienti con diabete, verificando il potenziale rischio di compromissione dei valori glicemici e il rischio di aspirazione polmonare durante l'anestesia.

In questo studio sono stati inclusi 25 pazienti con diabete di tipo II, con valori di emoglobina glicata (HbA1c) minore del 7%, indice di massa corporea (BMI) minore di 35 kg/m² e pazienti con assenza di neuropatie periferiche. Undici pazienti sono stati trattati con insulina, e sei di questi erano contemporaneamente in trattamento con ipoglicemizzante orale. Dieci pazienti erano in terapia solamente con terapia con ipoglicemizzanti orali e quattro controllavano i livelli glicemici solo attraverso una specifica dieta. Come descritto nella figura 6, lo studio non mostrò ritardo svuotamento gastrico dopo l'assunzione di un drink con 12.5% di carboidrati in pazienti con diabete di tipo II. I livelli glicemici, dopo l'assunzione del drink, risultano maggiori nei pazienti diabetici (Fig. 6), ma torna a valori nei range dopo 180 minuti.

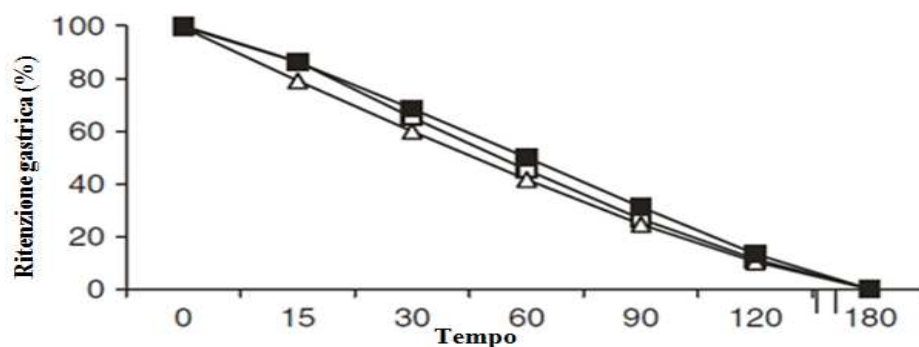


Fig. 6: Ritenzione gastrica (%) dopo l'assunzione di 1,5 g di paracetamolo sciolto in 400 ml di drink a base di carboidrati. Si nota un lieve aumento nella velocità di svuotamento nei pazienti diabetici. Triangoli bianchi: pazienti trattati con insulina Quadrati bianchi: pazienti trattati con la dieta

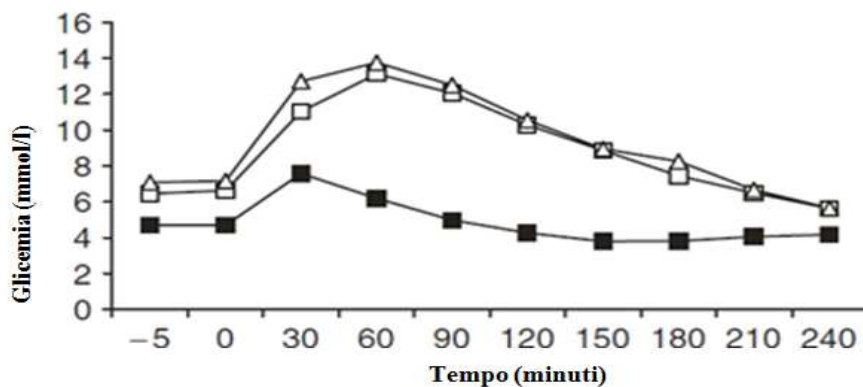


Fig. 7: concentrazioni di glucosio nel sangue dopo l'assunzione di 400 ml di drink ricco di carboidrati. I valori di picco si sono verificati nei pazienti diabetici.
 Triangoli bianchi: pazienti trattati con insulina Rettangoli bianchi: pazienti trattati con la dieta
 Quadratini neri: soggetti sani (Gustafsson et al., 2008)

Cambiamenti acuti nella concentrazione ematica di glucosio hanno una sostanziale influenza sulla motilità gastrica. L'iperglicemia, infatti, rallenta l'azione antrale e inibisce la motilità gastrica e intestinale, mentre l'ipoglicemia incrementa lo svuotamento gastrico. Alcuni specifici ormoni contribuiscono al meccanismo di svuotamento gastrico con il metabolismo del glucosio: l'ormone GLP-1 (Glucagon-like peptide) ritarda lo svuotamento gastrico, riduce l'appetito e stimola la secrezione d'insulina (Vermeulen et al., 2011).

Differentemente con quanto esposto per i liquidi, lo svuotamento gastrico per i solidi segue un andamento lineare e dopo due ore dall'assunzione del pasto circa il 50% del contenuto gastrico è passato oltre il piloro, come descritto in precedenza nella figura 7. Il tutto avviene indipendentemente dalla quantità di cibo ingerito, ma è direttamente correlato all'apporto calorico del cibo, per cui cibi ad alto contenuto di grassi, impiegano più tempo a lasciare lo stomaco rispetto a cibi meno calorici. In linea generale, lo svuotamento gastrico è più lento nelle femmine che nei maschi, e rallenta in funzione diretta dell'età. I tempi di svuotamento gastrico possono variare in numerose situazioni: il dolore, la somministrazione di oppioidi, ad esempio, ritarda lo svuotamento dello stomaco, e il diabete mellito influisce principalmente con lo svuotamento da solidi piuttosto che dei liquidi. Anche l'utilizzo di cannabinoidi, fumo e alcool e patologie neoplastiche gastrointestinali porta ad un'alterazione della funzionalità gastrointestinale.

3. Lo stress metabolico indotto dal digiuno preoperatorio

Il digiuno preoperatorio, negli anni, non è stato studiato solamente per il rischio di ab ingestis, ma anche in relazione allo stress psicofisico e metabolico dell'organismo sottoposto ad assenza forzata di nutrienti e di acqua e alla conseguente perdita di peso; già nel 1936 venne studiata la prima correlazione negativa fra un'eccessiva perdita di peso preoperatoria e gli outcome postoperatori successivi alla chirurgia addominale maggiore e alla chirurgia toracica (Studley HO, 1936).

A partire dagli anni settanta del secolo scorso alcuni studi hanno iniziato a concentrare l'attenzione sull'utilizzo della terapia idratante orale prima degli interventi chirurgici. Questa tipologia d'idratazione è sempre stata considerata sicura e clinicamente efficace per il trattamento della disidratazione. Ed è altresì raccomandata dal "Center for Disease Control and Prevention" di Atlanta (Taniguchi H et al, 2009). Per questi motivi si è arrivati a pensare alla possibilità di utilizzare questa forma di idratazione anche nella gestione dei pazienti chirurgici i quali non dovranno più essere sottoposti ad un digiuno rigoroso come quello precedentemente descritto. Si riprende così, storicamente, il concetto che l'introduzione di liquidi chiari potrebbe essere permessa fino a poco prima dell'induzione dell'anestesia generale per i pazienti in cui non vi è ragione di sospettare un ritardo nello svuotamento gastrico. È stato inoltre mostrato che la terapia idratante orale non aumenta il volume gastrico ne interferisce con l'acidità dello stomaco. Inoltre, è considerata un approccio per minimizzare lo stress post intervento chirurgico (Taniguchi H et al, 2009).

La regolazione delle riserve energetiche corporee è cruciale per la sopravvivenza ed è controllata da processi metabolici che coinvolgono numerosi ormoni (Tabella 1), fra questi l'insulina e il glucagone regolano principalmente la concentrazione di glucosio plasmatico. Legandosi con i recettori di membrana, l'insulina genera un segnale che permette di depositare energia all'interno del fegato, muscoli e tessuto adiposo. (Awad et al, 2009).

<u>Ormone</u>	<u>Effetti metabolici</u>
Insulina	<p>Metabolismo dei carboidrati: inibisce la glicogenolisi, stimola la glicogenesi, stimola i muscoli e i lipidi cellulari alla captazione di glucosio</p> <p>Metabolismo delle proteine: riduce il metabolismo delle proteine, aumenta la captazione di aminoacidi</p> <p>Metabolismo dei lipidi: stimola la lipogenesi, stimola la captazione di acidi grassi dai trigliceridi plasmatici e dal tessuto adiposo, inibisce la lipolisi, inibisce l'ossidazione di acidi grassi, inibisce la chetogenesi</p>
Glucagone	<p>Metabolismo dei carboidrati: stimola la glicogenolisi, stimola la gluconeogenesi, inibisce la glicolisi</p> <p>Metabolismo delle proteine: stimola il catabolismo degli aminoacidi</p> <p>Metabolismo dei lipidi: stimola l'ossidazione degli acidi grassi e la chetogenesi</p>
Glucocorticoidi	<p>Metabolismo dei carboidrati: stimola la gluconeogenesi, inibisce l'assorbimento del glucosio muscolare</p> <p>Metabolismo delle proteine: stimola il catabolismo proteico</p> <p>Metabolismo dei lipidi: stimola la lipolisi</p>
Adrenalina / Noradrenalina	<p>Metabolismo dei carboidrati: stimola la glicogenolisi</p> <p>Metabolismo delle proteine: stimola il catabolismo degli aminoacidi</p> <p>Metabolismo dei lipidi: stimola la lipolisi</p>
Ormoni tiroidei	<p>Modulano il livello di risposta del corpo ad altri ormoni, in particolare regolano la sensibilità di processi metabolici e catecolamine</p> <p>Metabolismo delle proteine: stimolano il catabolismo proteico</p>
Ormone della crescita	<p>Metabolismo dei carboidrati: stimola la gluconeogenesi epatica e la glicogenolisi</p> <p>Metabolismo delle proteine: stimola la sintesi proteica</p> <p>Metabolismo dei lipidi: stimola la lipolisi</p>

Tab. 1: Ormoni coinvolti nella regolazione metabolica delle riserve energetiche corporee (Awad et al, 2009).

3.1 Il trasporto del glucosio e l'insulino resistenza

I trasportatori di glucosio (GLUT – 4) sono importanti nella regolazione dell'energia corporea in quanto permettono lo spostamento del glucosio attraverso un gradiente di concentrazione. Dopo il legame dell'insulina con il suo recettore, il segnale intracellulare successivo porta alla traslocazione delle vescicole intracellulari con GLUT-4 alle membrane cellulari. Questo aumenta la quantità di trasportatori GLUT-4 disponibili per il trasporto del glucosio nella cellula. Al contrario, il glucagone agisce principalmente sul fegato per aumentare la concentrazione di glucosio nel plasma. Una riduzione della concentrazione di glucosio plasmatico porta, quindi, ad una diminuzione del rapporto fra insulina plasmatica e glucagone, con elevazione della concentrazione di glucosio nel sangue (Awad et al, 2009).

Quando i nutrienti sono assorbiti, i livelli di glucosio aumentano e l'insulina, che è rilasciata di conseguenza, provoca dei rapidi cambiamenti metabolici. La gluconeogenesi viene completamente disattivata e non si ha rilascio del glucosio da parte del fegato. Nei muscoli i trasportatori specifici per il glucosio GLUT4 sono attivati dall'insulina per migliorare notevolmente l'assorbimento di glucosio (Fig. 8).

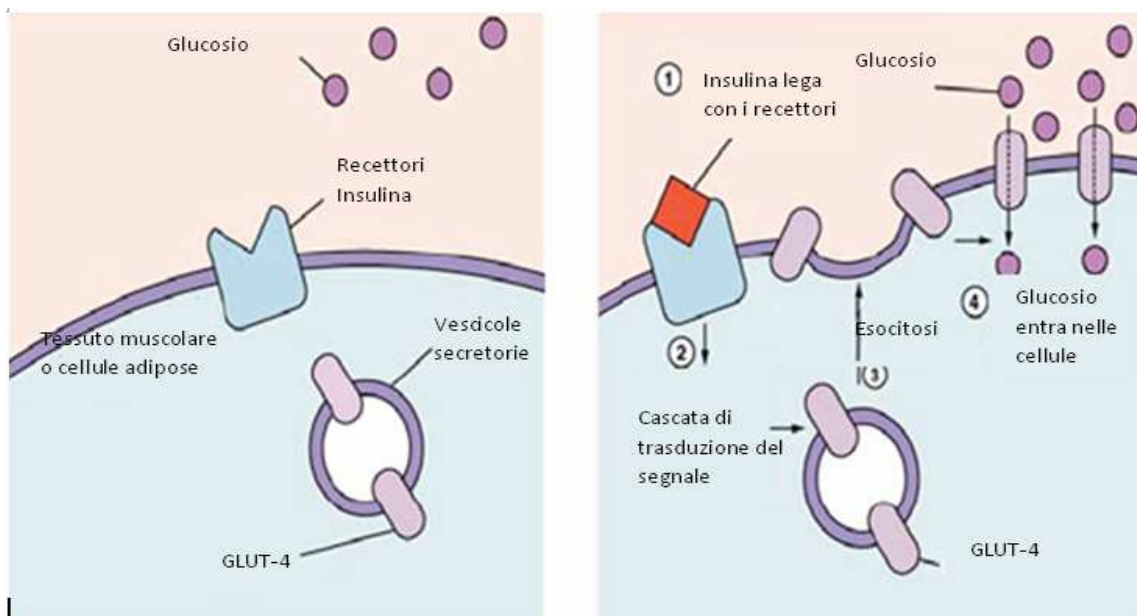


Fig. 8: Il trasporto di glucosio mediato dall'insulina. Silverthorn, 2006

Le cellule quindi non utilizzano più i grassi, ma effettuano glicolisi, e una parte del glucosio assunto sarà immagazzinato come glicogeno. Se viene fornito un carico di soli carboidrati, la degradazione delle proteine nel muscolo sarà interrotta, e se il pasto conterrà anche proteine, verrà anche stimolata la sintesi proteica dei muscoli. La base per l'energia consumata cambierà quindi da grassi a carboidrati (Ljungqvist O, 2009). Questo meccanismo modulato dall'insulina dura circa quattro ore dopo ogni pasto, rimanendo solitamente in funzione per gran parte della giornata la giornata. Solamente durante la notte l'effetto dell'insulina si riduce e il metabolismo è disciplinato da altri ormoni. L'importante riduzione dei livelli insulinemici ha un forte impatto sul metabolismo, in quanto senza il rilascio d'insulina, non è possibile avere il cambiamento metabolico sopra riportato. Nel caso in cui il paziente rimanga a digiuno per un lungo periodo preoperatorio, porta a configurarsi una condizione per cui si riscontra un livello più basso di sensibilità dell'insulina rispetto ad una condizione in cui siano assunti carboidrati (Ljungqvist O, 2009).

La risposta metabolica ad un insulto causato all'organismo è aumentata dal digiuno, dalla riduzione dei livelli d'insulina e dall'incremento dei valori di glucagone, in risposta al rapido utilizzo di glicogeno. In primo luogo è attivata la gluconeogenesi a partire dalle proteine dei muscoli, questo catabolismo muscolare fornisce glucosio ai tessuti. Questo fenomeno avviene mediante una regolazione centrale, regolata anche dall'incremento dell'ormone ACTH (Ormone adrenocorticotropo) da parte dell'ipofisi e dall'aumento della secrezione di cortisolo da parte della ghiandola surrenale. I livelli sierici di ormone della crescita (GH) si alzano quando si ha ipoglicemia e quando si ha una riduzione di acidi grassi circolanti. Non solo il cortisolo, ma anche la riduzione dell'insulina e l'aumento di ormoni adrenergici sono responsabili di reazioni cataboliche per fornire amminoacidi al sistema circolatorio (Feguri et al, 2012). Nella risposta metabolica al trauma si manifesta l'insulino resistenza (IR), definita come uno stato di riduzione della risposta periferica ed epatica all'azione biologica dell'insulina (Awad et al. 2012). Alcuni studi identificarono il fenomeno come un marker dello stress nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Questa condizione è presente con maggiore intensità nel primo e nel secondo giorno postoperatorio ed è direttamente proporzionale all'insulto chirurgico e può durare fino a tre settimane dopo un intervento di chirurgia elettiva. (Feguri et al, 2012).

I meccanismi precisi che portano alla manifestazione d'insulino resistenza non sono ancora completamente chiari, ma sembra abbiano un ruolo importante i difetti di proteine di transmembrana (proteine che facilitano il trasporto di glucosio). La situazione metabolica che si crea è simile al diabete di tipo II, quindi l'assorbimento di glucosio da parte della cellule si riduce a causa di una ridotta capacità del vettore GLUT – 4 nel svolgere questa azione, con conseguente diminuzione di produzione di glicogeno e aumento del glucosio endoneno (Feguri et al, 2012).

Per calcolare il livello di IR, il test considerato gold standard è il clamp euglicemico iperinsulinemico. Quest'ultimo viene svolto incrementando in maniera artificiale i livelli circolanti di insulina mantenendo, mediante un'infusione continua di glucosio, una situazione di euglicemia. In breve, la concentrazione plasmatica di insulina viene incrementata e successivamente mantenuta stabile ad un livello di circa 100 μ U/ml per un periodo di circa 120 minuti. In simultanea, la glicemia viene mantenuta ad un livello basale costante di circa 90 mg/dl. Quando si è determinata una condizione stabile, si avrà una corrispondenza fra la quantità di glucosio infuse nell'unità di tempo e la quantità di glucosio che viene usata dai tessuti periferici, con trasporto dipendente dall'azione dell'insulina e costituisce un indice della sensibilità dei tessuti all'azione stessa dell'ormone. La quantità di glucosio “speso” nel controbilanciare l'azione insulinemica è espressione della sensibilità periferica all'insulina. Considerando le procedure sopra esposte, il test è difficilmente utilizzabile nella pratica clinica corrente (Acosta et al, 2002). Per questo motivo, considerando che la relazione tra glicemia ed insulina è ben nota, è stato elaborato da Matthews e collaboratori l'indice HOMA (Homeostasis Model Assessment). Questo algoritmo determina la resistenza insulinica mediante HOMA (HOMA-IR), valutando, quindi, la funzionalità delle cellule β pancreatiche. Al fine di ottenere risultati corretti, è fondamentale conoscere i valori ematici di glucosio e insulina a digiuno; in contrasto con il clamp glicemico, quest'ultimo è considerato un test appropriato per studi epidemiologici di grandi dimensioni. È necessario, inoltre, considerare una differenza fra i due metodi di calcolo: mentre il primo determina il valore di insulino-resistenza stimolata, il secondo riporta l'insulino-resistenza basale. Nonostante ciò, precedenti studi hanno determinato una buona correlazione fra i dati ottenuti con i due metodi (Matthews et al, 1985).

Una ridotta quantità di studi utilizza, inoltre, un terzo metodo di rilevazione dell'insulina resistenza, il metodo QUICKI, derivato con l'inversa della somma dei logaritmi dei dell'insulina digiuno e glicemia a digiuno: indice $QUICKI = 1 / (\log(\text{insulina a digiuno espressa in } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{glucosio a digiuno espresso in mg/dl}))$ (Katz et al., 2000).

3.2 L' ERAS e il digiuno preoperatorio

Nonostante queste prime considerazioni, i protocolli internazionali di gestione perioperatoria dei pazienti non sono stati modificati fino al 1997, anno in cui Kehlet e colleghi proposero una serie di studi per migliorare la degenza ospedaliera in maniera multimodale, con un approccio che in principio era stato definito "fast track" e che arriverà poi ad essere chiamato ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). (Ramírez JM et al, 2011). Sono state riscontrate, infatti, numerose evidenze a supporto dell'utilizzo di un approccio multimodale per l'assistenza perioperatoria per migliorare il recupero post intervento chirurgico. Gli elementi del protocollo ERAS (Fig. 9), hanno infatti lo scopo di fornire uno standard di cura e un miglioramento degli outcomes (Fearon et al., 2005).



Fig. 9: Elementi del protocollo ERAS (Fearon et al., 2005)

Le procedure chirurgiche possono portare, infatti, conseguenze indesiderate, come infezioni cardiache e polmonari o situazioni tromboemboliche che non sono direttamente correlate con errori chirurgici o dell'anestesia, ma sono dovuti a rischi di procedura e a una risposta dell'organismo a una situazione stressante d'intervento (Kehlet H., 1997). Le principali complicanze e i fattori scatenanti sono riportati nella tabella 2.

<u>Complicanze</u>	<u>Fattori scatenanti</u>
Cardiache	Stimolazione cardiaca (stress chirurgico), ipossiemia,
Polmonari	Funzionalità polmonare e diaframmatica compromessa (stress chirurgico), dolore, ridotta mobilità
Tromboemboliche	Alterata coagulazione (stress chirurgico), ridotta mobilità
Disfunzioni cerebrali	Stress chirurgico, ipossiemia, farmaci psicoattivi
Infettive	Contaminazione, immunosoppressione (stress chirurgico)
Nausea e disfunzioni gastrointestinali	Analgesia e anestesia con oppioidi, malnutrizione, catabolismo (stress chirurgico), ipossiemia, infezioni
Fatica, ridotte capacità funzionali	Perdita di funzionalità muscolare e tissutale (stress chirurgico), malnutrizione

Tab. 2: Complicanze di un intervento chirurgico e relativi fattori scatenanti (Kehlet H., 1997)

La sicurezza dei protocolli ERAS è stata successivamente dimostrata in numerosi studi randomizzati, verificando gli aspetti relativi al pre, intra e post operatorio, mostrando una riduzione della risposta allo stress dell'organismo all'intervento chirurgico. I protocolli ERAS sono ora ben stabiliti, in particolar modo nella chirurgia coloretale. L'implementazione di questi protocolli necessita di un approccio multidisciplinare, partendo dall'assistenza preoperatoria, e i risultati ottenuti mostrano una riduzione della durata della degenza ospedaliera senza un aumento di mortalità o morbosità. La continua educazione e i continui aggiornamenti dei protocolli e delle linee guida sono alla base della teoria ERAS. (Ahmed et al. 2010.)

È stato dimostrato che il prolungato digiuno prima di un intervento chirurgico porta ad uno stress aggiuntivo per l'organismo (De Aguilar-Nascimento et al, 2010) e gli interventi chirurgici aumentano il rilascio di ormoni catabolici (noradrenalina, glucagone, cortisolo e ormone della crescita) riducendo il rilascio di ormoni anabolici, specialmente insulina che porta ad insulino resistenza ed iperglicemia (Meneghini L., 2009) con una conseguente maggiore esposizione al rischio infettivo (Richards et al., 2014). Il controllo glicemico è stato infatti originariamente studiato nei pazienti diabetici a causa della maggiore incidenza di complicanze infettive, in particolare della ferita chirurgica (Russo N., 2012). La figura 10 riassume i passaggi che portano ad una maggiore sensibilità alle infezioni, riportando fra queste l'origine chirurgica e le conseguenze dell'iperglicemia.

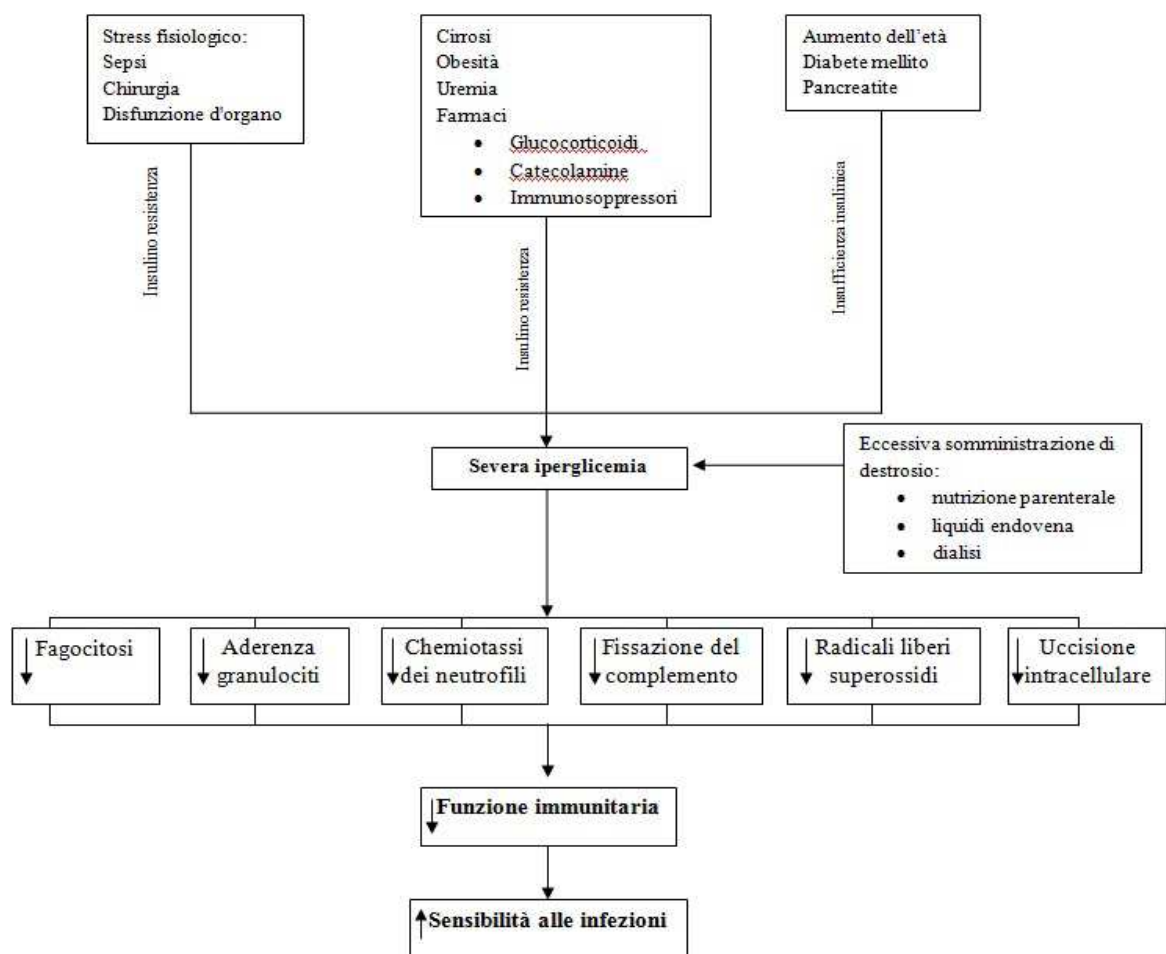


Fig. 10: Cause di iperglicemia e effetti dell'iperglicemia riguardo alla maggiore suscettibilità alle infezioni nel paziente critico (Russo N., 2012)

Come descritto, la risposta metabolica e il livello di insulino resistenza incide negativamente sugli outcomes postoperatori del paziente; esiste inoltre, di conseguenza, un rapporto diretto fra insulino resistenza e iperglicemia postoperatoria e aumento delle complicanze postoperatorie con conseguente aumento durata della degenza ospedaliera e dei costi. (De Aguilar-Nascimento et al, 2010). Al fine di verificare la correlazione con quanto sopra riportato, Thorell e colleghi unirono una serie di studi effettuati in Svezia per un periodo di 6 anni (1990-1996), confrontando la riduzione dell'insulino resistenza nel primo giorno post intervento con la durata dei giorni di degenza. Si è riscontrato che il grado di insulino-resistenza post-operatoria risulta significativamente correlata con la durata del soggiorno postoperatorio (Thorell et al., 1999).

Il livello di insulino resistenza che si genera è proporzionale all'intensità dell'intervento chirurgico e lo sviluppo di questa condizione, tramite l'iperglicemia, può inoltre contribuire all'aumento del numero di infezioni, della morbosità e della mortalità. (Awad et al, 2010). La figura 11 mostra come la sensibilità all'insulina varia in relazione all'entità dell'intervento chirurgico: ad un intervento di entità maggiore corrisponde un aumento dell'insulino resistenza; si può notare inoltre che la medesima procedura eseguita in tecnica laparoscopica ha una riduzione del 50% della sensibilità insulinica rispetto alla tecnica laparotomica.

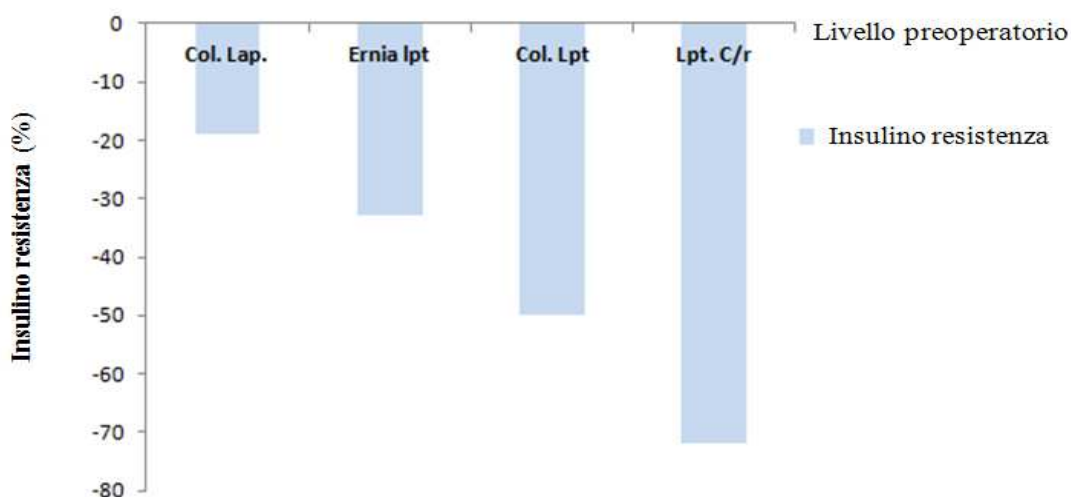


Fig. 11: alterazione dell'insulino resistenza(%) in relazione alla tipologia di intervento. I valori sono calcolati con il rapporto insulino-resistenza postoperatoria / insulino-resistenza preoperatoria x100. P<0.001
 Abbreviazioni: Col. Lap = colicistectomia laparoscopica, Ernia lpt = ernioplastica laparotomica, Col. Lpt = colicistectomia laparotomica, Lpt. C/r = laparotomie a livello del colon/retto (Thorell A et al.,1999).

Le situazioni di iperglicemia correlate a stress, fino a poco tempo fa, venivano considerate come una risposta benefica dell'organismo che forniva una fonte immediata per gli organi vitali in un momento di aumentata richiesta metabolica (Marik P., 2009). Nel 2001, Van den Berghe e colleghi pubblicarono lo studio Leuven Intensive Insulin Therapy Trial, in cui dimostrarono che uno stretto controllo glicemico con livelli di glicemia fra gli 80 e i 110 mg/dl, ottenuto utilizzando l'insulina terapia, migliora gli outcome dei pazienti critici. Lo studio rivelò infatti una riduzione della morbosità postoperatoria del 34% nei pazienti con livello di glucosio nel sangue di 80-110 mg/dl, rispetto al convenzionale obiettivo di 180-200 mg/dl (Fig. 12) (Van de Berghe et al., 2001).

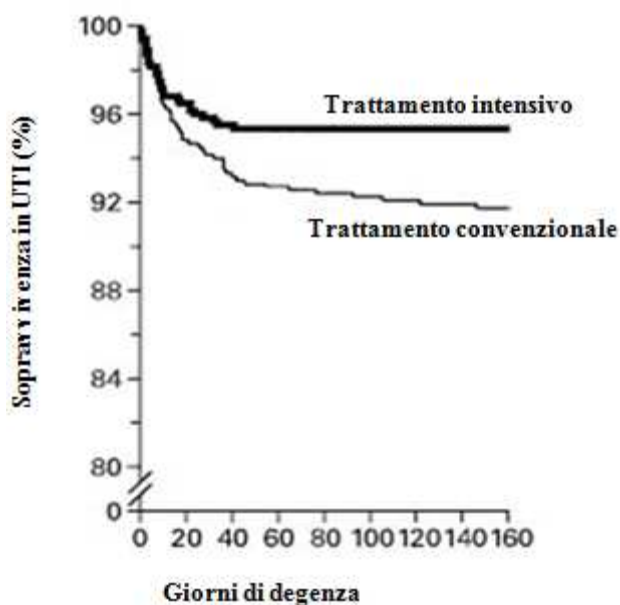


Fig. 12: il grafico mostra la sopravvivenza dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento insulinico intensivo o il tradizionale trattamento in terapia intensiva (Van de Berghe et al., 2001)

Successivamente a questo studio, il controllo glicemico venne adottato come standard nelle terapie intensive e venne raccomandato anche dall'Institute for Health Care Improvement e da altre società e internazionali (Marik PE., 2009). Nel 2006 Van de Berghe e colleghi ripeterono lo studio precedentemente svolto ottenendo come risultato una riduzione della morbidità nel gruppo dei pazienti con controllo glicemico stretto e una riduzione della mortalità nel sottogruppo di pazienti con una degenza di tre o più giorni, come mostrato nella tabella 3.

Variabile	Gruppo intention to treat		Gruppo in terapia intensiva per una durata \geq di 3 giorni			
	Trattamento convenzionale (N = 605)	Trattamento intensivo (N = 595)	P value	Trattamento convenzionale	Trattamento intensivo	P value
Morti totali durante la degenza – n. (%)	162 (26.8)	144 (24.2)	0.31	145 (38.1)	121 (31.3)	0.05
Mortalità a 28 giorni – n. (%)	182 (30.0)	178 (29.9)	0.95	149 (39.1)	133 (34.5)	0.18
Mortalità a 90 giorni – n. (%)	228 (37.7)	214 (35.9)	0.53	187 (49.1)	168 (42.2)	0.06

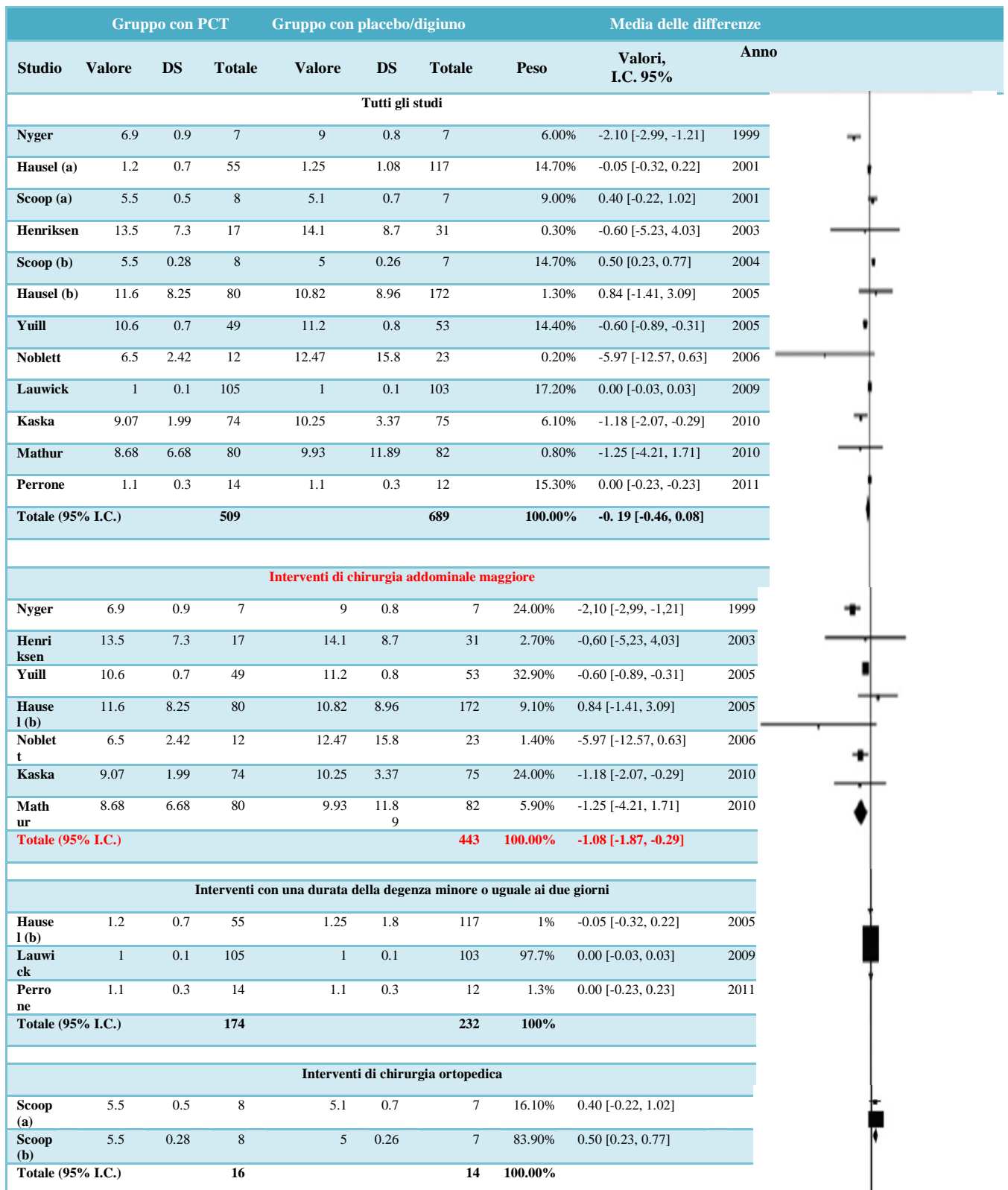
Tab. 3: Mortalità totale, a 28 e a 90 giorni nei gruppo iniziale di pazienti e nel gruppo con degenza in terapia intensiva maggiore o uguale ai tre giorni

L'Association of Clinical Endocrinologists e la American Diabetes Association hanno pubblicato una linea guida riguardante il controllo glicemico dei pazienti ricoverati, effettuando una distinzione fra i pazienti critici e i pazienti non critici. Per i primi si raccomanda che l'insulina terapia sia iniziata nei pazienti con glicemia maggiore di 180 mg/dl, con il target di mantenimento del livello di glicemia fra i 140 e i 180 mg/dl per i pazienti critici. Mentre per i pazienti non critici, si raccomanda un target minore di 140 mg/dl e una rilevazione randomizzata di glucosio ematico minore di 180 mg/dl (Curll et al., 2010).

4. Carico preoperatorio di acqua e glucosio

Uno stress indotto all'organismo, come un intervento chirurgico, riduce la sensibilità dell'insulina e determina quindi condizioni di iperglicemia; questa riduzione avviene in un processo simile a quanto avviene nella patologia diabetica di tipo II. Un carico di carboidrati, somministrato ai pazienti preoperatoriamente sembrerebbe, anche se il motivo per cui questo avviene non è tuttora completamente chiaro, ridurre questi effetti negativi e aumentare la sensazione di benessere del paziente (Awad et al., 2010). In questo capitolo saranno analizzati gli studi presenti in letteratura in cui sono stati studiati gli effetti della somministrazione preoperatoria di differenti tipi di drink preoperatori in particolare rispetto alla resistenza all'insulina, all'iperglicemia e al benessere del paziente.

Una meta-analisi del 2013 effettuata da Awad e colleghi, relativa al trattamento preoperatorio con carboidrati (PCT), ha preso in considerazione 21 studi per un totale di 1685 pazienti, 733 di questi trattati con PCT e 952 presenti nel gruppo di controllo. Per quanto concerne la durata della degenza, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative fra i due gruppi, tuttavia analizzando il sottogruppo di studi che includono pazienti con interventi di chirurgia maggiore in laparotomia, si è mostrata una rilevante riduzione della durata della degenza nel gruppo sottoposto a PCT (differenza media 1.08 giorni, $p = 0.007$). Non sono state, invece, riscontrate differenze nei 4 studi che includevano pazienti sottoposti a procedure chirurgiche con durata della degenza inferiore a due giorni. Solo in due studi, con numerosità campionaria ridotta, eseguiti su pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica, si è dimostrata una significativa riduzione della durata della degenza nel gruppo di controllo (differenza media 0,48 giorni, $p < 0.0002$). I risultati riguardanti gli studi analizzati sono riportati nella tabella 4.



Tab. 4: Forest plot degli effetti del trattamento con carboidrati orali in relazione alla degenza ospedaliera. Abbreviazioni: I.C. = Intervallo di confidenza. I.V. = inverso della varianza (Awad et al., 2013)

Gruppo CHO Gruppo digiuno/
placebo

Studio	Metodo per misurare la sensibilità insulinica	Valore \pm deviazione standard relativa alle variazioni di sensibilità insulinica misurati attraverso la velocità di infusione di glucosio	Valore \pm deviazione standard relativa alle variazioni di sensibilità insulinica
Nyger et al,	Clamp	Non disponibile	PCT – 26 \pm 8%
Soop et al,	Clamp	PCT – 18 \pm 6% Controllo: -43 \pm 9%	PCT_19 \pm 6% Controllo: 37 \pm 9%:
Soop et al.	Clamp	PCT: -36 \pm 10% Controllo: -49 \pm 7%	
Rapp-Kesek et al	HOMA – IR	Non sono presenti differenze inportanti nei valori di insulino resistenza nei giorni 1,2 e 6	non rilevato
Lidder et al.	HOMA – IR	HOMA-IR risulta inferiore nel gruppo ricevente il carico di carboidrati pre e post operatorio rispetto al gruppo con somministrazione di placebo	p=0.011
Mathur et al	HOMA - IR	Non sono presenti differenze significative dei valori di HOMA-IR fra i due gruppi. Il valore id HOMA-IR risulta significativamente più alto nel gruppo placebo nei giorni 1, 5 e 7 ma non sono presenti differenze con validità statistica nei pazienti trattati con carboidrati preoperatori dopo l'intervento	p>0.05
Wang et al.11	HOMA – IR	I livelli di insulino resistenza sono aumentati significativamente in tutti e tre i gruppi di studio (CHO, placebo, digiuno), ma risultano significativamente più bassi nel gruppo trattato con carboidrati per via orale	p<0.001
Perrone et al.	HOMA – IR	Le alterazioni di insulino-resistenza prima e dopo l'intervento chirurgico sono risultate significativamente più alte nel gruppo di controllo rispetto al gruppo che ha ricevuto un drink a base di carboidrati e proteine	p<0.05
Dock-Nascimento et al.	HOMA - IR	HOMA-IR postoperatoria maggiore nel gruppo di controllo se confrontata con i tre gruppi (bevanda placebo, drink a base di carboidrati, drink a base di carboidrati e glutamina)	p=0.01
Kaska et al	QUICKI	Non sono presenti differenze significative fra il gruppo di trattamento e il gruppo di controllo. Il valore QUICKI risulta però significativamente inferiore dopo l'intervento nel gruppo trattato con PCT rispetto al gruppo di digiuno	p<0.05

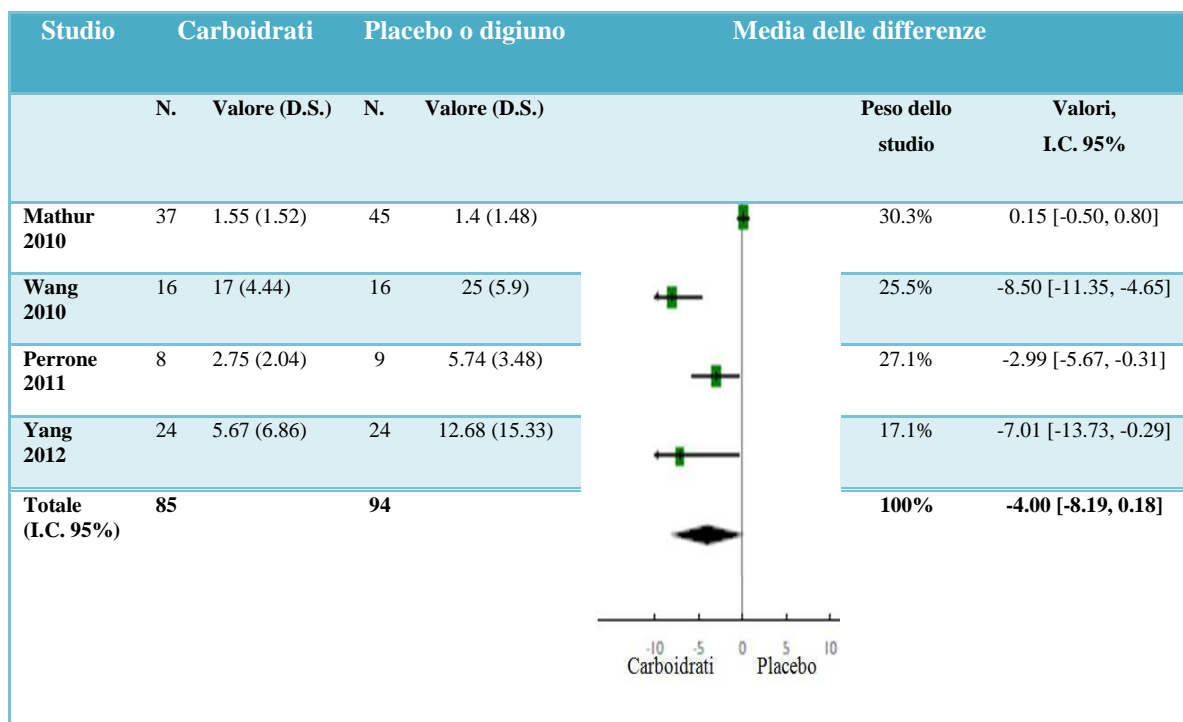
Tab. 5: effetti del trattamenti con carboidrati preoperatori sullo sviluppo dell'insulino resistenza postoperatoria. Abbreviazioni: Clamp = metodo del clamp euglicemico iperinsulinemico (Awad et al., 2013)

La metanalisi ha, inoltre, evidenziato, come riportato in tabella 5, una riduzione significativa nello sviluppo d'insulino-resistenza postoperatoria in pazienti trattati con PCT rispetto al gruppo di controllo.

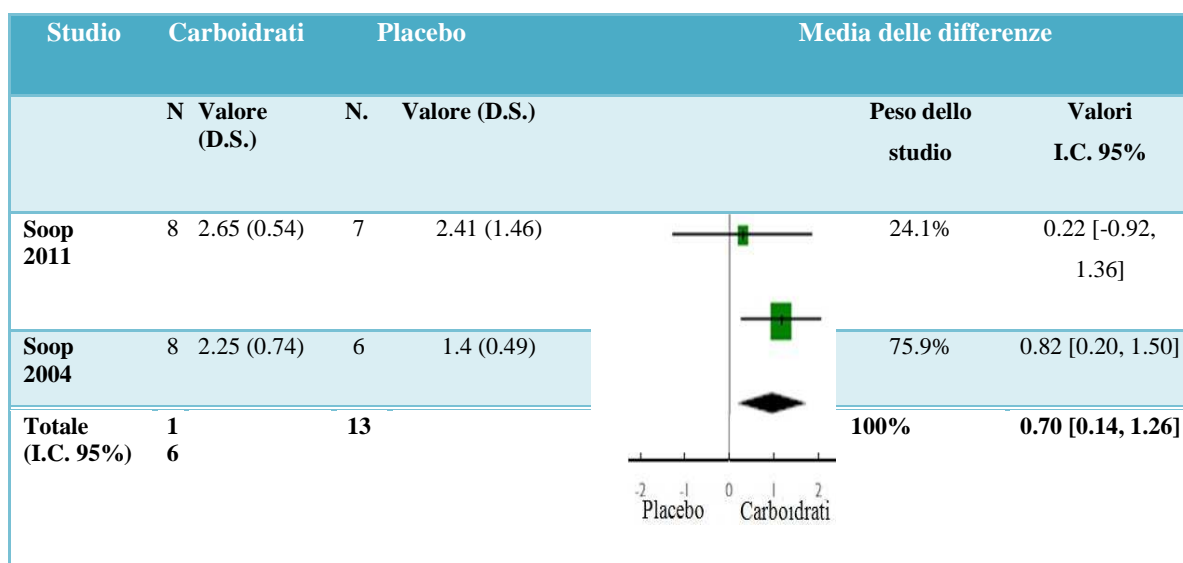
Un'ulteriore meta-analisi elaborata da Lun e colleghi nel 2010 ha analizzato 22 studi comprendenti tre tipologie di confronto: PCT e placebo, PCT e digiuno preoperatorio, PCT e glucosio somministrato per via endovenosa. Si è osservata una riduzione dei valori di insulinemia all'induzione dell'anestesia nel gruppo PCT rispetto al gruppo placebo, mentre non sono presenti differenze significative fra il gruppo trattato con carboidrati preoperatori e i gruppi a digiuno o con glucosio endovena. Nemmeno al termine della chirurgia sono presenti differenze rilevanti fra i vari gruppi, mentre a un giorno dall'intervento un importante incremento nei valori di insulinemia è presente nel gruppo PCT rispetto al gruppo con digiuno e con infusioni di glucosio, differenza non presente nel gruppo placebo. Le rilevazioni effettuate per la glicemia non riportano differenze significative nei vari gruppi all'induzione dell'anestesia, mentre è presente un incremento dei valori il primo giorno dopo la chirurgia nel gruppo cui è stato somministrato un drink preoperatorio rispetto ai gruppi con digiuno e glucosio, incremento non presente in maniera significativa nel gruppo placebo. La meta analisi ha poi verificato i sottogruppi concernenti la tipologia d'intervento chirurgico, ed esaminando gli interventi effettuati al colon e retto, nel confronto con il digiuno, si osservano differenze nei livelli di insulinemia e di glicemia solamente nel primo giorno post operatorio. Nel confronto con il placebo, invece, si riscontra un piccolo incremento nei valori di insulinemia e glicemia al termine della chirurgia, mentre nel rapporto con il trattamento con glucosio endovena avviene un aumento nei valori di insulinemia al termine della chirurgia e il primo.

Di recente pubblicazione, una revisione Cochrane è stata dedicata all'argomento di questo elaborato, per verificare le conseguenze del digiuno preoperatorio confrontato con l'utilizzo di un drink preoperatorio o di un placebo. Per ciò che concerne il confronto tra PCT e il digiuno, sono stati esaminati sei studi che effettuano rilevazioni relative all'insulino resistenza: quattro, con un totale di 179 partecipanti, hanno utilizzato il metodo HOMA-IR (Tab. 6), mentre due, con un totale di 29 partecipanti, hanno effettuato rilevazioni mediante il clamp euglicemico iperinsulinimico (Tab. 7).

Nel primo metodo è riportato un elevato grado di eterogeneità, ma non sono riportate evidenze di trattamento (differenza media -4.00, I.C. 95% -8,19 – 0.18), mentre utilizzando il metodo del clamp, l'utilizzo di carboidrati è associato con un incremento della sensibilità insulinica postoperatoria (differenza media 0.70, I.C. 95% 0,14 – 1.26).

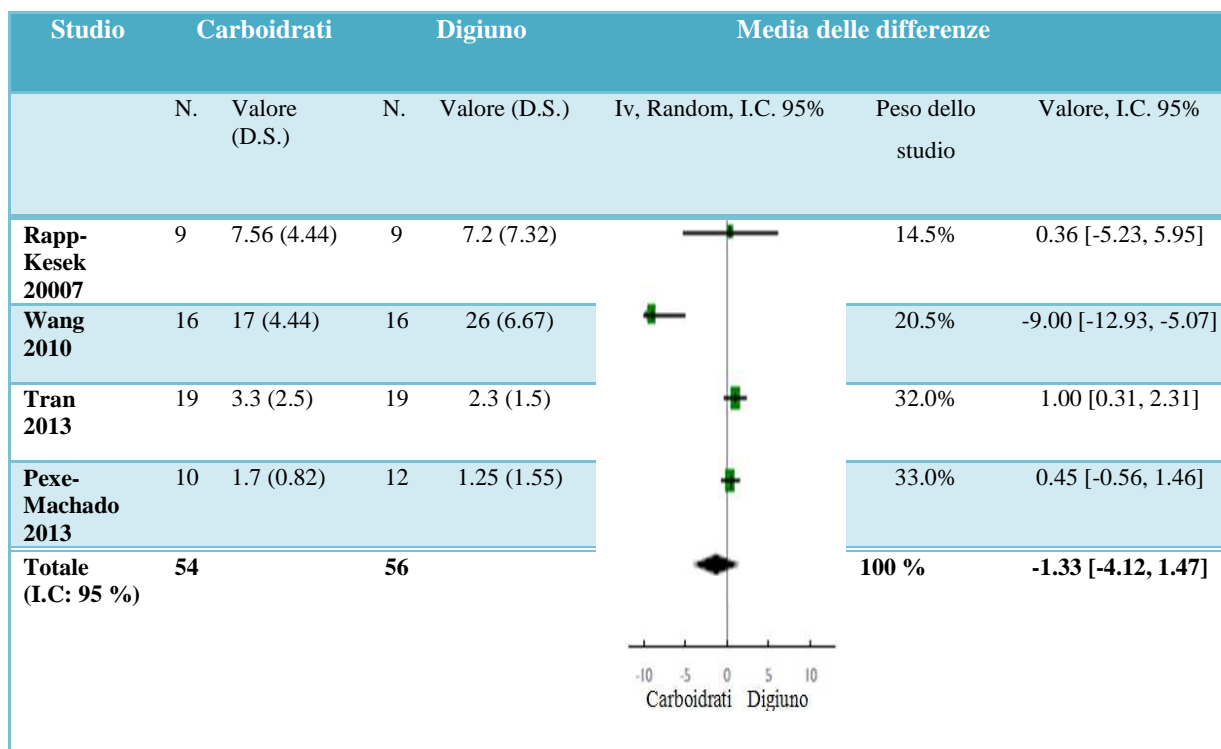


Tab. 6: Forrest Plot realizzato confrontando i valori di insulino resistenza calcolati mediante il metodo HOMA-IR fra gli studi mirati al confronto di PCT e placebo (Smith et al., 2014)



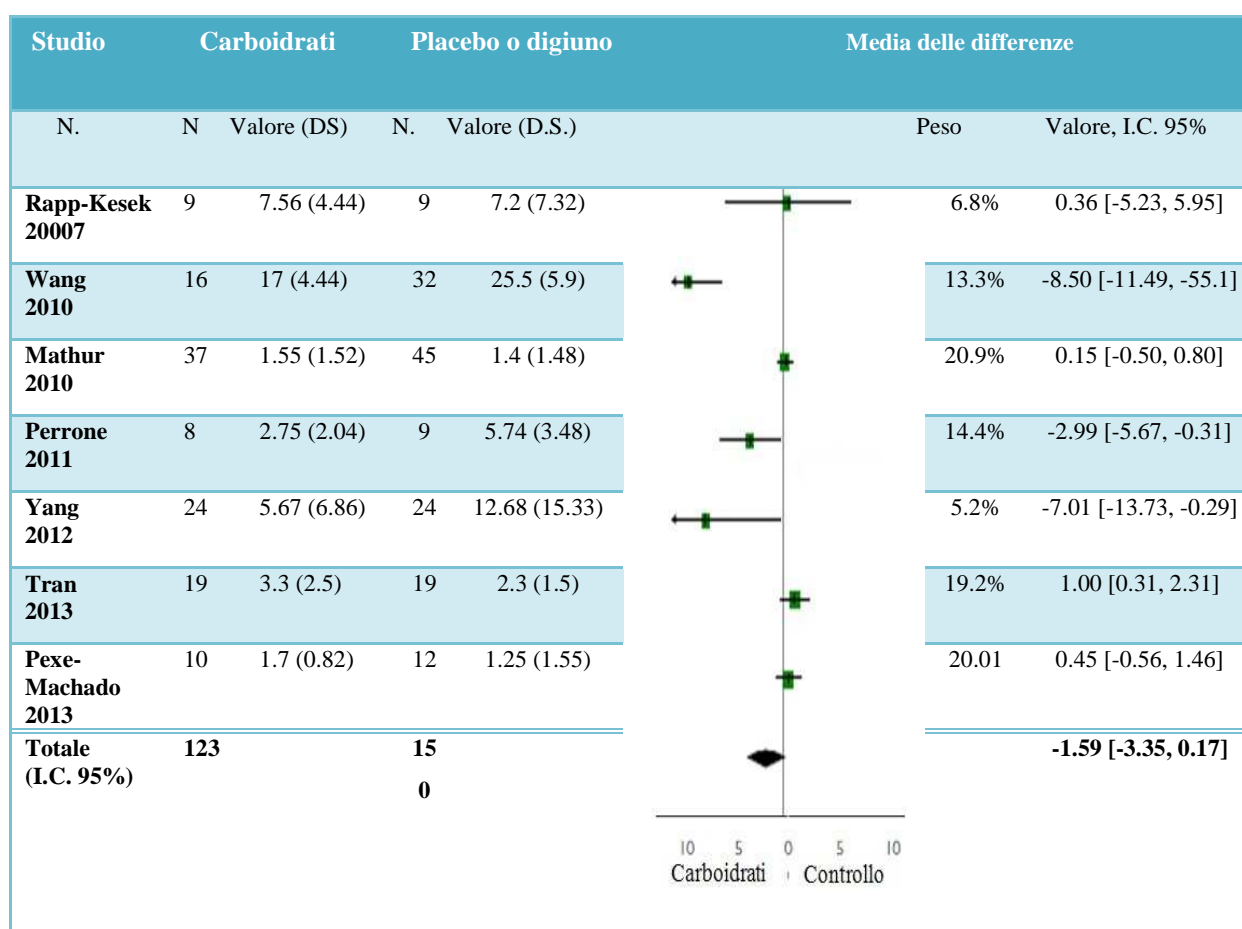
Tab. 7: Forrest Plot realizzato confrontando i valori di insulino resistenza calcolati mediante il metodo del clamp euglicemico iperinsulinemico fra gli studi mirati al confronto di PCT e placebo (Smith et al., 2014)

In merito all'utilizzo di carboidrati verificato con l'alternativa del digiuno, partendo da 15 studi con 973 partecipanti, gli elaborati con il calcolo dell'insulino resistenza mediante il metodo HOMA-IR sono quattro con un totale di 110 partecipanti (Tab. 8), e anche in questo caso è mostrata una vasta eterogeneità, ma non sono identificati effetti del trattamento (differenza media -1.33, I.C. 95% -4,12 – 1,47).

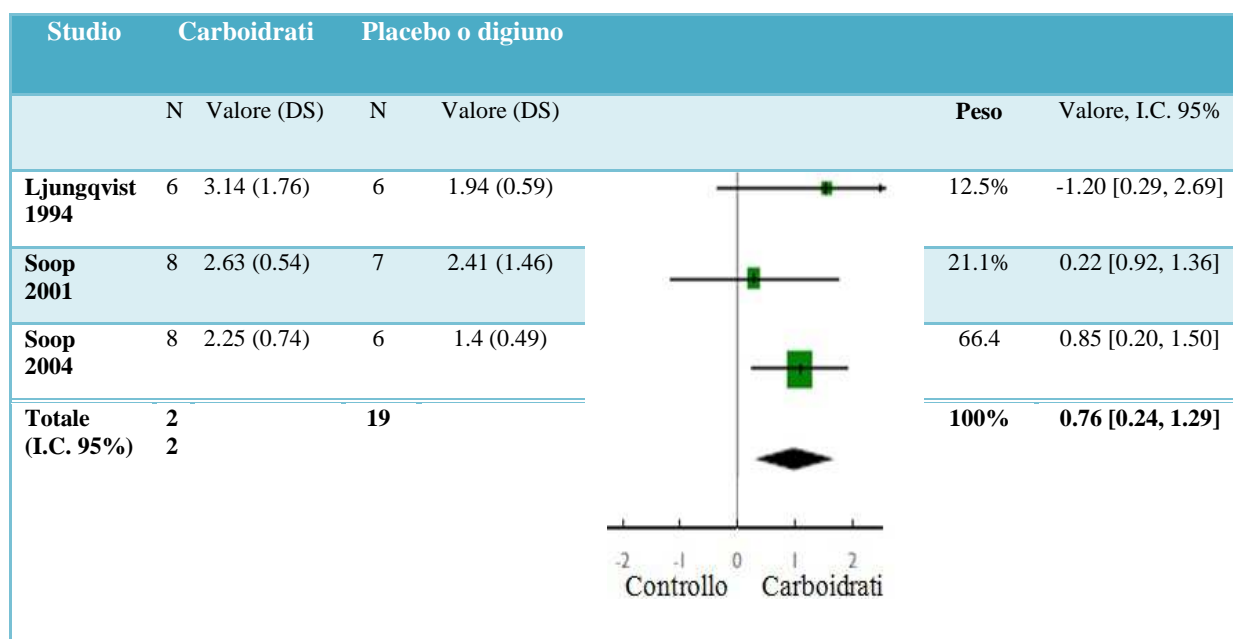


Tab. 8: Forrest Plot realizzato confrontando i valori di insulino resistenza calcolati mediante il metodo HOMA-IR fra gli studi mirati al confronto di PCT e digiuno preoperatorio (Smith et al., 2014)

Per un confronto finale sono stati confrontati gli studi verificando i risultati del PCT con il gruppo di controllo (placebo o digiuno). I risultati concernenti i valori di HOMA-IR e di clamp euglicemico sono riportati rispettivamente nelle tabelle 9 e 10. A fronte di un elevato grado di eterogeneità, non sono riportate differenze di trattamento statisticamente significative ma una tendenza verso risultati migliori nel gruppo PCT negli studi con il metodo HOMA-IR (differenza media -1.59, I.C. 95% -3.35-0.17) e differenze statisticamente significative negli studi con il clamp euglicemico (differenza media 0,76, I.C. 95% 0,24 – 1,29).



Tab. 9: Forrest Plot realizzato confrontando i valori di insulino resistenza calcolati mediante il metodo HOMA-IR fra gli studi mirati al confronto di PCT e il gruppo di confronto (placebo o digiuno preoperatorio) (Smith et al., 2014).



Tab. 10: Forrest Plot realizzato confrontando i valori di insulino resistenza calcolati mediante il metodo del clamp euglicemico iperinsulinemico fra gli studi mirati al confronto di PCT e il gruppo di confronto (placebo o digiuno preoperatorio) (Smith et al., 2014)

Di particolare interesse è lo studio, analizzato anche nelle meta-analisi precedentemente descritte, di Mathur e colleghi (2010), nel quale sono stati valutati pazienti sottoposti a chirurgia del coloretta ed epatica; 43 pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di un drink preoperatorio (CHO) composto dal 12.5% di carboidrati e 50 Kcal per 100 ml. L'assunzione è avvenuta in due fasi: 800 ml fra le 19.00 e le 24.00 del giorno precedente l'intervento chirurgico e 400 ml del medesimo drink due ore prima dell'induzione dell'anestesia. Il gruppo placebo (49 pazienti) ha assunto la stessa quantità di liquidi sottoforma di acqua. Fra gli outcome valutati, sono stati rilevati i valori di glicemia, insulinemia, livelli plasmatici di cortisolo riportati in Tab. 11 e calcolati i valori d'insulino-resistenza con il metodo HOMA-IR (vedi Fig. 13).

Giorno dello studio							
Livello basale	0	1	3	5	7	28	
<u>Glucosio (mmol/l)</u>							
Cho	5.0 (0.1)	5.3 (0.2)	6.6 (0.3)	5.8 (0.2)	5.9 (0.2)	5.8 (0.2)	5.0 (0.2)
Placebo	5.1 (0.1)	5.4 (0.1)	6.5 (0.2)	5.7 (0.2)	6.1 (0.2)	5.7 (0.2)	5.1 (0.1)
<u>Insulinemia (milliunità/l)</u>							
Cho	9 (6-14)	7 (3-16)	11 (7-19)	9 (6-16)	8 (4-19)	11 (6-18)	10 (6-13)
Placebo	8 (6-11)	5 (3-9)	12 (6-20)	8 (5-13)	11 (7-19)	12 (5-20)	10 (7-12)
<u>Cortisolo (nmol/l)</u>							
Cho	444 (23)	416 (27)	219 (34)	495 (40)	540 (22)	575 (36)	407 (36)
Placebo	443 (24)	445 (24)	473 (44)	511 (26)	524 (33)	591 (56)	417 (25)

Tab. 11: valori di glicemia, insulinemia e cortisolo plasmatico a livello basale e nelle giornate postoperatorie (Mathur et al., 2010).

In questo studio i valori sierici di cortisolo, definito l'ormone dello stress, sono significativamente ridotti nel gruppo CHO rispetto al placebo in prima giornata postoperatoria, ma questa differenza non è in seguito mantenuta.

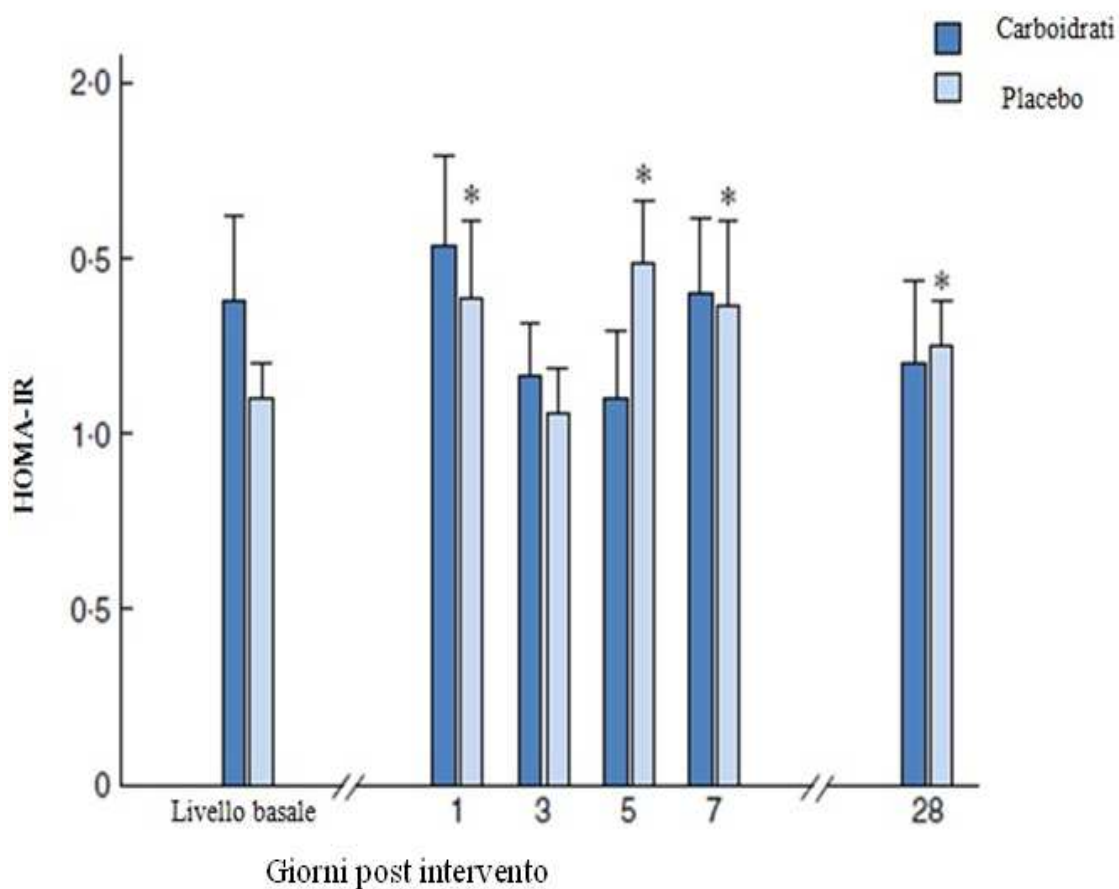


Fig. 13: valori di insulino resistenza rilevati con il metodo HOMA nei vari diversi momenti dello studio $P < 0.05\%$ rispetto al livello basale (Mathur et al., 2010)

I valori d'insulino resistenza descritti nella Fig 13 non mostrano una differenza fra i due gruppi in tutto lo studio, ma riportano un livello significativamente più alto del basale nel gruppo placebo dei giorni 1, 5 e 7, e non significativamente diverso rispetto al basale nel gruppo CHO dopo l'intervento chirurgico. Non è però possibile determinare una riduzione postoperatoria dell'insulino-resistenza nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento con carboidrati, e quindi valutando lo studio non posso essere attribuiti effetti benefici associati all'assunzione del drink.

Effettuando un confronto fra il digiuno preoperatorio e l'assunzione di carboidrati per via orale, Yatabe e colleghi nel 2013 hanno effettuato uno studio con sessioni a distanza di una settimana. La prima settimana è stata determinata per un gruppo di pazienti per l'assunzione di carboidrati orali (Gruppo A) che hanno assunto 500 ml di un drink con il 2.5% di carboidrati fra le 21.00 e le 24.00 del giorno precedente all'intervento, e 500 ml nella mattinata dell'intervento fra le 6.30 e le 7.00.

Nel secondo gruppo i pazienti sono stati sottoposti a digiuno (gruppo B). I risultati ottenuti dallo studio sono riportati nella tabella 12.

	Gruppo A (n=6)	Gruppo B (n=6)	P value
Livelli di glicemia basali (mg/dl)	92 ± 4	92 ± 3	0.99
Livelli di insulinemia basali (µUI/ml)	4.3 ± 1.2	5.9 ± 3.3	0.23
Livelli di glicemia post intervento chirurgico (mg/dl)	90 ± 3	89 ± 2	0.38
G.I.R.	8.6 ± 1.5	6.8 ± 2.0	0.009

Tab. 12: Valori di glicemia (mg/dl) e insulinemia (µUI/ml) basali, di glicemia post intervento chirurgico e di Glucose Infusion Rate (G.I.R.) relativi all'insulino-resistenza (Yatabe et al., 2013).

I due gruppi non mostrano differenze significative nei livelli basali di glicemia e d'insulinemia, e non sono presenti differenze importanti nei livelli di glicemia all'inizio e al termine delle rilevazioni, ma il gruppo A mostra un rilevante incremento del GIR (glucose infusion rate), il valore ottenuto dal calcolo del clamp euglicemico iperinsulinemico che determina la sensibilità insulinica. L'utilizzo di una reidratazione orale a base di carboidrati al 2.5% sembra quindi avere una correlazione indiretta con i valori d'insulino resistenza, migliorando l'azione insulina.

Uno studio prospettivo di coorte del 2012, elaborato da Viganò e colleghi, ha confrontato direttamente l'utilizzo di CHO e il digiuno preoperatorio; 38 pazienti sono stati trattati con 800 ml di un drink a base di carboidrati (50 kcal, 12,5 g di carboidrati, 12% monosaccaridi, 12% disaccaridi e 76% polisaccaridi) il giorno prima dell'intervento fra le 18.00 e le 24.00, e 400 ml della stessa soluzione tre ore prima dell'induzione dell'anestesia mentre altri 38 pazienti sono stati inclusi nel gruppo di controllo. Partendo da un livello di rilevazione basale, sono stati poi esaminati nei GPO

(Giorni post operatori) 1, 2 e 3, i valori di glicemia, insulinemia, insulino resistenza e cortisolo plasmatico, come mostrato nella tabella 13.

Si può osservare come gli interventi chirurgici determinino un aumento dei valori biochimici a causa della risposta traumatica dell'organismo. A livello globale dello studio, si nota come i valori di glicemia risultano inferiori nelle prime due giornate postoperatorie nel gruppo trattato con carboidrati preoperatori, e tale valore è confermato differenziando i valori in chirurgia maggiore e chirurgia minore. A livello di insulino resistenza, i valori significativi si riscontrano nella prima giornata a livello della popolazione totale, ma tale valore non mantiene significatività suddividendo i gruppi in relazione alla tipologia di intervento.

		Popolazione totale			Chirurgia maggiore			Chirurgia minore		
		CHO	No CHO	P	CHO	No CHO	P	CHO	No CHO	P
		(n=38)	(n=38)	value	(n=16)	(n=16)	value	(n=22)	(n=22)	value
<u>Glicemia</u> <u>(mg/dl)^a</u>	Livello	95±11	90±13	.063	96±10	89±14	.080	94±11	91±12	.380
	Base									
	GPO1	128±18	186±45	<.001	133±16	210±41	<.001	124±18	169±39	<.001
	GPO2	121±20	144±36	.001	128±13	165±40	.003	116±23	127±22	.092
	GPO3	-	-	-	119±16	136±25	.022	-	-	-
<u>Insulinemi</u> <u>a</u> <u>(IU/mL)^a</u>	Livello	10.2±4.	10.0±4.3	.604	9.6±4.5	9.3±3.7	.834	10.7±3.9	10.0±4.8	±
	Base	1								
	GPO1	15.1±8.	18.7±15.7	.221	17.8±7.3	22.8±18.9	.330	13.2±9.0	15.8±12.6	.449
	GPO2	14.8±7.	17.6±13.4	.284	17.7±6.4	22.7±15.9	.252		13.8±10.0	.718
	GPO3	-	-	-	17.3±7.2	23.6±17.3	.189	-	-	-
<u>HOMA-IR</u>	Livello	2.4±1.0	2.2±1.1	.366	2.3±1.2	2.1±0.9	.521	2.5±0.9	2.3±1.2	.532
	Base									
	GPO1	4.8±2.7	9.0±8.5	.005	5.8±2.4	11.5±9.1	0.25	4.0±2.8	7.2±6.3	.048
	GPO2	4.5±2.5	6.8±6.3	.046	5.6±2.1	9.8±7.7	.048	3.8±2.6	4.6±3.8	.424
	GPO3	-	-	-	5.4±2.4	8.5±7.1	.087	-	-	-
<u>Cortisolo-8 ore</u> <u>(lg/dL)^a</u>	Livello	19.3±6.	17.6±6.7	.293	20.1±7.2	17.9±7.0	.388	18.7±6.7	17.4±6.7	.539
	Base	9								
	GPO1	23.4±9.	28.6±12.7	.044	30.2±6.7	36.8±13.9	.104	18.5±7.4	22.7±7.7	.070
	GPO2	22.2±9.	26.8±14.3	.101	27.0±9.0	35.5±16.4	.083	18.7±7.8	22.4±8.2	.474
	GPO3	-	-	-	26.5±6.5	31.1±11.1	.182	-	-	-

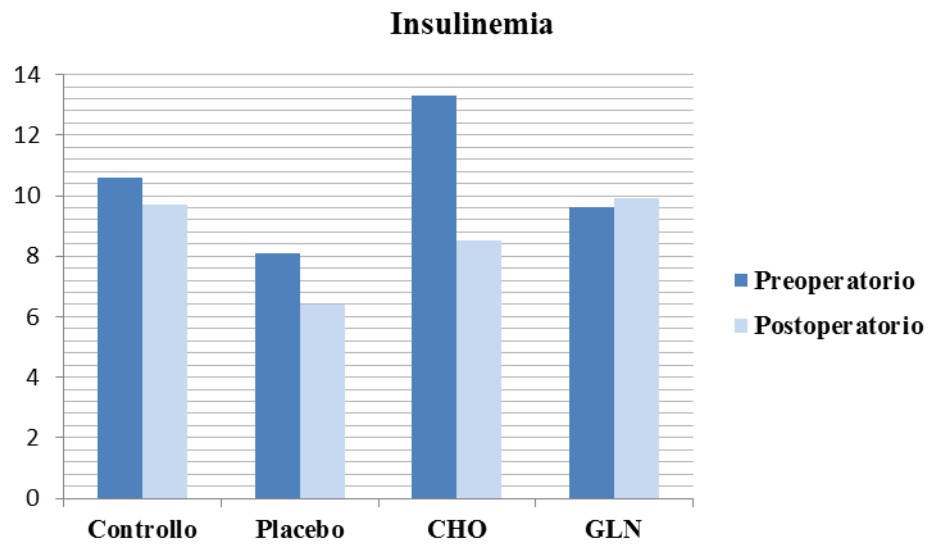
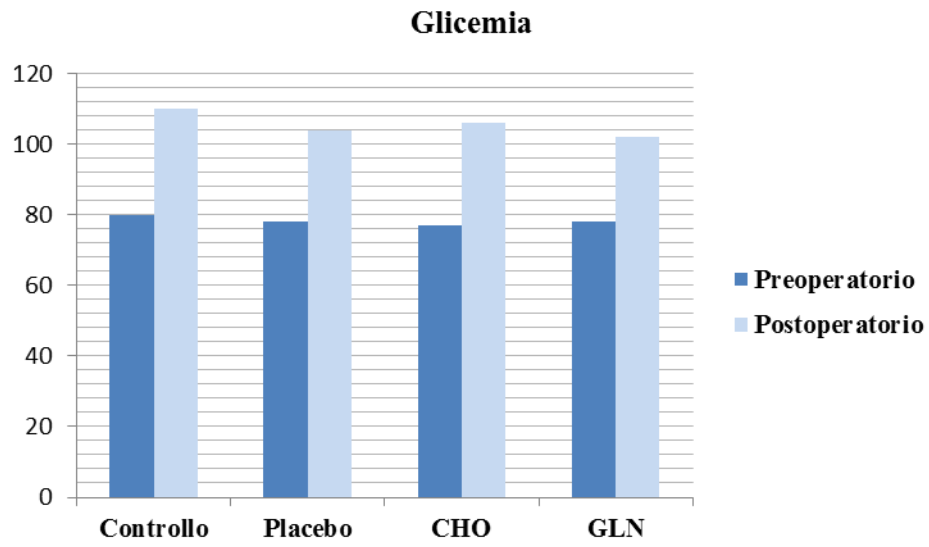
Tab. 13: Valori biochimici e clinici nei pazienti inclusi nello studio e poi suddivisi per entità dell'intervento chirurgico. Abbreviazioni: CHO = gruppo trattato con carboidrati preoperatori, No CHO = gruppo con digiuno preoperatorio, GPO = giornata post operatoria. a: data riportati con la deviazione standard, b: dati riportati come mediana (25-75 esimo percentile) (Viganò et al., 2012)

Due ulteriori studi di Dock-Nascimento del 2012 sono stati elaborati per valutare l'effetto prodotto da differenti preparazioni preoperatorie. Il primo studio, effettuato su 48 pazienti, è stato elaborato per confrontare il digiuno standard di 8 ore con la somministrazione con una di queste tre differenti idratazioni orali: acqua (gruppo placebo), acqua con maltodestrine e glutammina e acqua con maltodestrine. Le sostanze sono state assunte in due differenti momenti preoperatori: 400 ml 8 ore prima dell'intervento e 200 ml 2 ore prima dell'intervento. I risultati ottenuti relativi a glicemia plasmatica (mg/dl), insulinemia (UI/ml), livelli d'insulino resistenza (HOMA-IR) e cortisolo sono mostrati nella tabella 14.

Gruppo (n=12 in ogni gruppo)									
	Controllo		Placebo		CHO		GLN	P value	
Variabile	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	
Glicemia mg/dl	80±1	110±5	78±2	104±4	77±4	106±6	78±3	102±5	.16
Insulinemia UI/ml	10.6±2.1	9.7±2.4	8.1±1	6.4±0.9	13.3±4.5	8.5±1.2	9.6±1.0	9.9±1.9	.17
HOMA-IR	2.4±0.7	4.3±1.3	1.5±0.4	1.6±0.3	2.7±0.8	2.3±0.5	1.5±0.1	1.5±0.1	0.04
Cortisolo µg/dl	22.9 ± 3.4	9.3 ± 6.8	16.6±3.4	7.6±3.5	22.9±2.6	2.2±1.0	24.9±3.6	7.8±2.6	0.49

Tab. 14: Valori di glicemia, insulinemia, cortisolo e insulino-resistenza espressa con l'indice HOMA-IR nei quattro gruppi di pazienti. Abbreviazioni: CHO: pazienti trattati con drink a base di carboidrati – GLN: pazienti trattati con drink a base di carboidrati e glutammina (Dock-Nascimento et al., 2012a)

La figura 14, mostra, in un diagramma i valori riportati nella tabella 14.



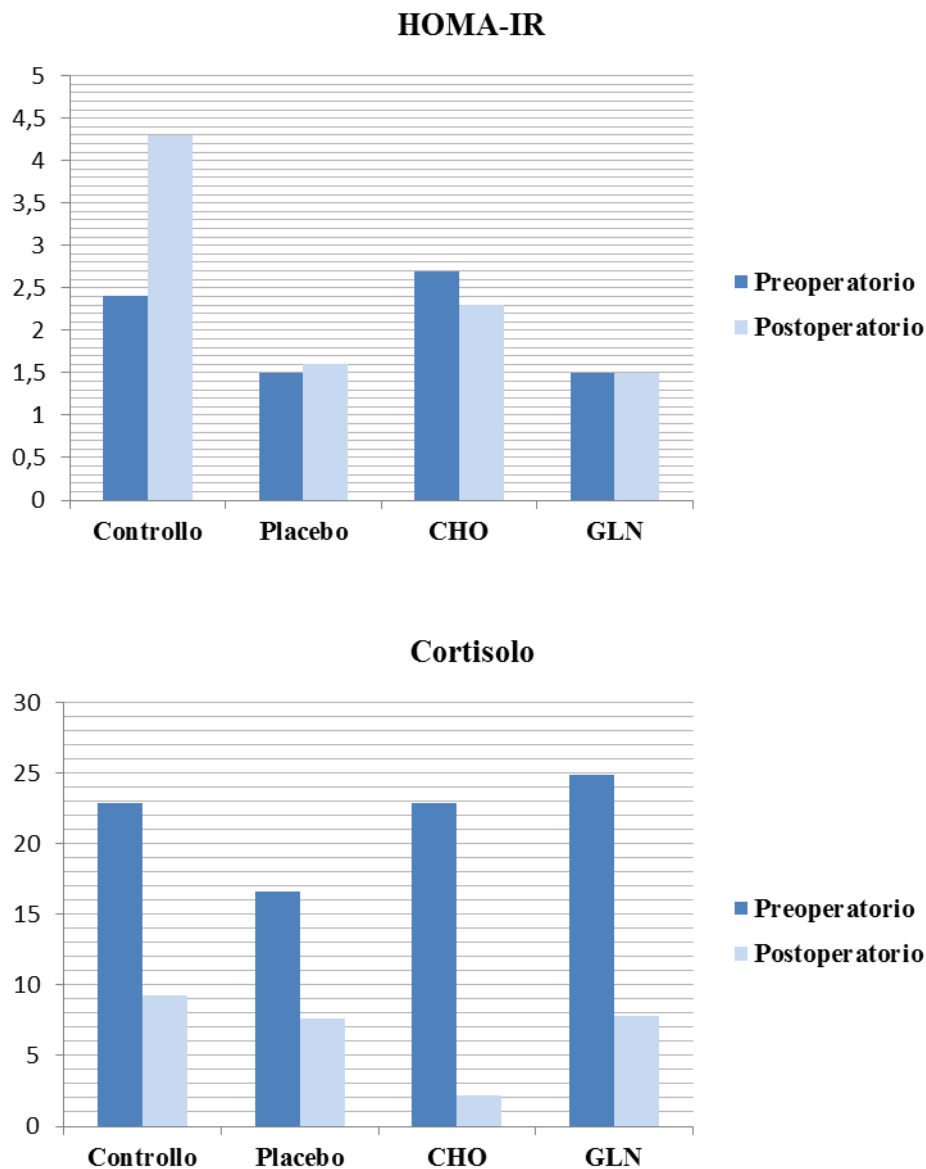


Fig. 14: il grafico mostra i valori riportati tabella 14 di glicemia, insulinemia, insulino resistenza e cortisolo nel preoperatorio e nel postoperatorio.. Abbreviazioni: CHO: pazienti trattati con drink a base di carboidrati – GLN: pazienti trattati con drink a base di carboidrati e glutammina (Dock-Nascimento et al., 2012a)

I risultati riportati in merito all'insulino resistenza mostrano un notevolmente incremento solamente nei pazienti trattati con il classico digiuno preoperatorio, e non mostrano un incremento di benefici associando al drink preoperatorio la glutammina, mentre in merito alle rilevazioni di cortisolo si riscontra una riduzione maggiore nel postoperatorio nel gruppo trattato con carboidrati in assenza di amminoacidi. Inoltre lo studio evidenzia che nel gruppo VHO si ha una maggiore riduzione del cortisolo postoperatorio rispetto agli altri gruppi .

In un ulteriore studio sono stati randomizzati 36 pazienti in tre gruppi: Fasting group (gruppo del digiuno preoperatorio), CHO group (gruppo a cui è stata somministrata acqua e 12.5% di maltodestrine; 50g 8 ore prima dell'intervento e 25g due ore prima dell'induzione dell'anestesia) e GLN group (gruppo a cui è stata somministrata acqua e glutammina 50g di carboidrati e 40 di glutammina otto ore prima dell'intervento e 25g di carboidrati e 10 di glutammina due ore prima dell'induzione dell'anestesia). Le rilevazioni di glicemia, insulinemia e insulino-resistenza relative al preoperatorio e al postoperatorio sono mostrate nella tabella 15 (Dock-Nascimento et al., 2012b).

Gruppo (N=36)							
	Fasting		CHO		GLN		
Variabile	Preop	Postop	Preop	Postop	Preop	Postop	P value
Glucosio mg/dl	81±2	119±4	76.5±4	108±7	77.1±4	96.3±7	<0.01
Insulina UI/ml	12.0±3.2	13.0±3.6	18.6±5.3	9.6±1.4	8.0±0.8	6.5±0.7	0.08
Quicki Test	0.35±0.2	0.33±0.01	0.33±0.01	0.35±0.01	0.36±0.04	0.36±0.05	0.55

Tab. 15: Confronto fra i valori di biochimici e di insulino resistenza all'induzione dell'anestesia e dopo l'intervento chirurgico nei tre gruppi. Abbreviazioni: Preop = preoperatorio, Postop = postoperatorio, CHO = carboidrati, GLN

I risultati riportati nella tabella 15 mostrano come le tecniche alternative al digiuno preoperatorio migliorano la risposta organica al trauma dell'intervento chirurgico, riducendo la sensibilità insulinica valutata con il metodo QUICKI. La combinazione con glutammina sembra porti ad un miglioramento della sensibilità insulinica in quanto può modificare il metabolismo del glucosio aumentando la secrezione d'insulina.

La suddivisione in tre gruppi come dall'ultimo studio esaminato è stata eseguita anche nello studio del 2010 di Wang e colleghi in cui 52 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: 18 hanno ricevuto un apporto di carboidrati orali al 12.5% 3 ore prima

dell'induzione dell'anestesia, 17 pazienti hanno assunto la stessa quantità di acqua e altri 17 pazienti hanno seguito le procedure di digiuno preoperatorio.

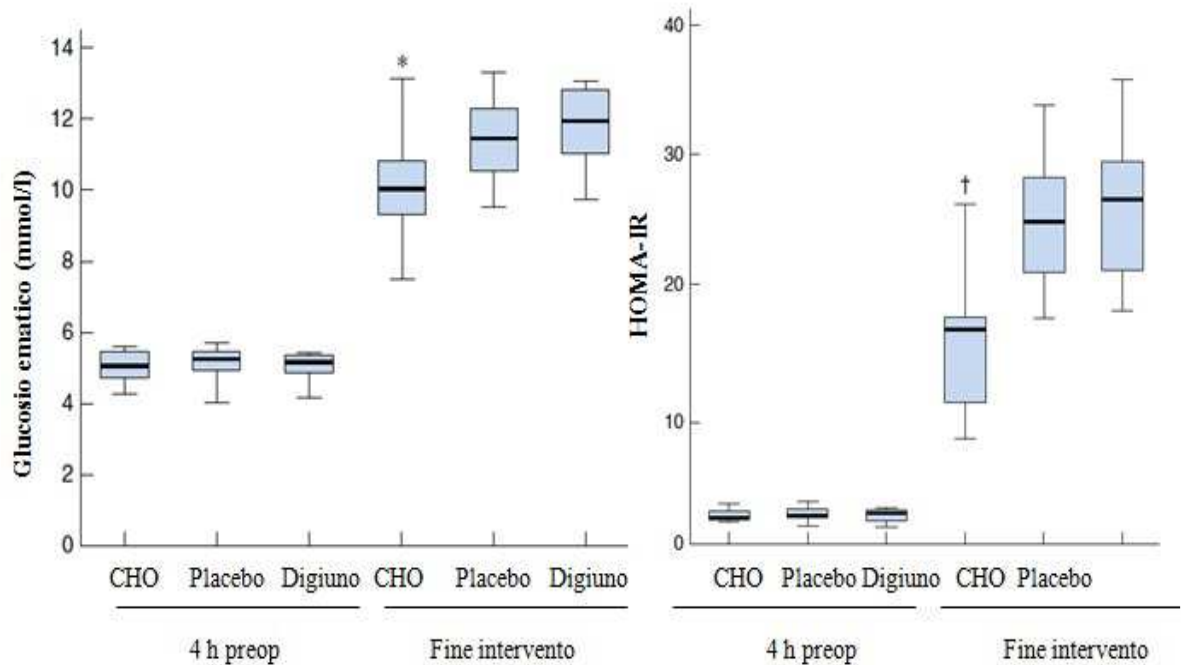


Fig. 15: Livelli di glucosio ematico e valori d'insulino resistenza misurati con il metodo HOMA-IR prima dell'intervento chirurgico e al termine dell'intervento. $P=0.002$ nei confronti del placebo e $P=0.001$ nei confronti del digiuno, e $P < 0.001$ nei confronti del placebo e del digiuno al termine della chirurgia (Wang et al., 2010).

Dai dati riportati è possibile confermare una rilevante riduzione dei livelli di glicemia nel gruppo trattato con CHO rispetto ai gruppi con placebo e digiuno, e anche un incremento ridotto dei valori d'insulino-resistenza nel gruppo con trattamento orale a base di carboidrati nel preoperatorio.

5. Indicazioni operative della letteratura

Da quanto espresso fino ad ora è chiaro che il prolungato digiuno preoperatorio determina discomfort per il paziente, disidratazione e aumento della resistenza insulinica perioperatoria. Per queste ragioni non ci sono motivazioni per mantenere un paziente in un prolungato digiuno preoperatorio per cui le società di anestesiologia hanno cambiato le loro linee guida e attualmente raccomandano l'assunzione di liquidi chiari due ore prima dell'anestesia.

5.1 Linee guida società Europea di Anestesiologia (ESA)

LIVELLI DI EVIDENZA / GRADO DELLE RACCOMANDAZIONI	
LIVELLO E TIPO DI STUDIO	
1++	Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di elevata qualità
1+	Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di buona qualità
1-	Meta-analisi, revisioni sistematiche di RCT o RCT di scarsa qualità
2++	Revisioni sistematiche o singoli studi caso-controllo o di coorte di elevata qualità
2+	Studi caso-controllo o studi di coorte di buona qualità
2-	Studi caso-controllo o studi di coorte di scarsa qualità
3	Case reports, serie di casi
4	Opinione di esperti
GRADO E LIVELLO DI EVIDENZA	
A	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno una metanalisi, revisione sistematica o RCT classificato come 1++ ed applicabile alla popolazione target • Una revisione sistematica di RCT o un corpo di evidenza consistente principalmente in studi classificati come 1+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati
B	<ul style="list-style-type: none"> • Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2++, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati • Evidenza estrapolata da studi classificati come 1++ o 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> • Un insieme di evidenze che include studi classificati come 2+, direttamente applicabile alla popolazione target, e che dimostra una consistenza globale dei risultati • Evidenza estrapolata da studi classificati come 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> • Livello di evidenza 3 o 4 • Evidenza estrapolata da studi classificati come 2+

Tab. 16: Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Harbour et al., 2001)

La società Europea di Anestesiologia (ESA) ha recentemente pubblicato, in una linea guida, le raccomandazioni per il digiuno perioperatorio per adulti e bambini. A differenza delle precedenti indicazioni sono riportate variazioni per quanto riguarda l'assunzione di liquidi e solidi: si raccomanda, infatti, ad adulti e bambini di bere liquidi chiari (acqua, succo di frutta senza polpa o caffè) due ore prima dell'intervento chirurgico. Il tutto è supportato da un'evidenza con livello 1++ e raccomandazione di grado A. Si considera ora, infatti, il digiuno prolungato, un modo inappropriato per preparare l'organismo allo stress di un intervento chirurgico. L'astenersi dall'assumere liquidi chiari per un lungo periodo comporta conseguenze negative specialmente ai pazienti anziani e ai bambini. Il latte, in grandi quantità, arrivato nello stomaco potrebbe formare dei coaguli, ma in piccole quantità può essere considerato come gli altri liquidi e quindi sicuro. Esiste un'evidenza empirica che quando il latte è assunto in aggiunta a tè o caffè fino al massimo di un quinto rispetto al volume totale, prima di un intervento chirurgico, determina una condizione dove il rigurgito ha meno possibilità di accadere, ma non sono presenti studi randomizzati al riguardo.

Per quanto riguarda i cibi solidi, questi possono essere assunti fino a sei ore prima dell'intervento chirurgico elettivo per adulti e bambini (evidenza di livello 1+ con raccomandazione di grado A). Non sono presenti recenti studi riguardo alla definizione del tempo minimo di sicurezza per il digiuno preoperatorio, e un precedente studio rivelò che non vi è un aumento del volume gastrico dopo una leggera colazione con tè e toast con burro consumato 2-4 ore prima dell'intervento chirurgico. Considerando però la presenza di residui solidi nello stomaco all'induzione dell'anestesia, questa teoria non può non essere considerata, e rimane quindi la pratica comune di digiuno da cibi solidi sei ore prima di un intervento chirurgico. I pazienti obesi, con reflusso gastro esofageo, diabetici e donne gravide non in travaglio possono con sicurezza seguire tutte le linee guida riportate, con un'evidenza di livello 2- e una raccomandazione di grado D. Gli studi sul digiuno preoperatorio non hanno ritenuto necessario definire delle linee guida specifiche per questi pazienti

È sicuro per i pazienti (anche per i diabetici) bere un drink a base di carboidrati due ore prima dell'intervento chirurgico in elezione, con evidenza di livello 1++ e raccomandazione di grado A. Questa evidenza di sicurezza deriva da studi sviluppati

con prodotti creati per il preoperatorio, infatti, non tutti i carboidrati sono considerati sicuri.

Studi effettuati su animali, mostrarono che i punti chiave coinvolti nella risposta stressante dell'organismo sono significativamente danneggiati, anche se l'animale è a digiuno per un breve periodo prima dell'induzione dello stress. Questi marker studiati sono: l'omeostasi dell'organismo, la funzione muscolare e intestinale. Con un aumento del digiuno a 24 ore, sono state, inoltre, mostrate differenze sulla sopravvivenza.

Permettendo ai pazienti di bere liquidi chiari due ore prima dell'intervento chirurgico non comporta cambiamenti nel metabolismo, perché questa idratazione non porta energia a sufficienza; il metodo migliore conosciuto per cambiare il metabolismo in queste situazioni è l'utilizzo di carboidrati, portando una pronta risposta insulinica, come dopo l'assunzione di un pasto. L'utilizzo di un carico orale di carboidrati nel preoperatorio riduce, inoltre, l'insulino resistenza postoperatoria.

Con evidenza di livello 1++ e raccomandazione di grado A, le linee guida consigliano l'utilizzo di drink preoperatori a base di carboidrati prima di un intervento chirurgico elettivo, per migliorare le condizioni generali del paziente, ridurre la sete e la fame e ridurre l'insulino resistenza postoperatoria.

Nei pazienti postoperati che necessitano di una terapia intensiva, gli studi hanno mostrato che, quando il glucosio è controllato da una terapia insulinica, la mortalità e la morbosità possono essere ridotte. Inoltre, gli studi mostrarono che una riduzione del discomfort postoperatorio può essere effettuata con l'utilizzo di drink preoperatori. (Smith et al, 2011)

5.2 Linee guida ERAS Society

Le raccomandazioni elaborate dall'ERAS Society in merito all'utilizzo di un drink preoperatorio, pubblicate sul sito www.erassociety.com e sul *World Journal of Surgery*, sono differenziate in relazione alla tipologia di intervento chirurgico.

- Duodenocefalopancreasectomie: Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: enhanced recovery after surgery (ERAS) Society recommendation (Lassen et al., 2012).

In merito alle duodenocefalopancreasectomie, le linee guida confermano ulteriormente che non sono riportate evidenze in merito al digiuno preoperatorio nelle chirurgie elettive. Sottolineando gli effetti indesiderati di tale pratica, riportano l'assunzione di liquidi chiari due ore prima e di cibi solidi sei ore prima dell'induzione dell'anestesia, con raccomandazioni basate su evidenze di livello elevato per i liquidi e di basso livello per i solidi. In merito al drink a base di carboidrati a scopo preoperatorio, le raccomandazioni basate su evidenze di basso livello, consigliano l'assunzione due ore prima dell'induzione dell'anestesia per ridurre la fame, la sete, l'ansia e ridurre l'insulino resistenza postoperatoria, oltre a rendere precoce la motilità gastrica e preservare la massa muscolare.

- Chirurgia del colon: Guidelines for perioperative care in colonic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) Society recommendation (Gustafsson et al., 2012)

Anche in queste raccomandazioni sono riportate le consuete indicazioni relative al digiuno preoperatorio. È riportata un'ulteriore precisazione, con livello molto basso di evidenza, relativa ai pazienti diabetici: lo svuotamento gastrico di questi ultimi, infatti, rallentato in fase d'induzione di solidi, non subisce variazioni a seguito dell'introduzione di liquidi e per questo motivo anche i pazienti con diabete mellito di tipo due possono introdurre liquidi chiari due ore prima dell'intervento chirurgico. Si riporta inoltre, con raccomandazione di basso livello, che l'utilizzo di un drink con 12,5% di carboidrati riduce i livelli di ansia, fame e sete preoperatoria oltre a ridurre l'incremento dei valori d'insulino resistenza. Nel periodo postoperatorio si ha inoltre una riduzione della perdita proteina, e un miglior mantenimento della massa corporea e

della forza muscolare. Sono inoltre riportati alcuni studi relativi a una riduzione della degenza ospedaliera nei pazienti che hanno ricevuto questa tipologia di trattamento preoperatorio.

- Chirurgia del retto: Chirurgia del retto: Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations (Fearon et al., 2012)

L'utilizzo del drink preoperatorio con concentrazione di carboidrati definita (12%) permette ai pazienti di accedere alla chirurgia in buone condizioni metaboliche. Questo trattamento riduce l'ansia, la sete e la fame preoperatoria e l'insulino resistenza postoperatoria è ridotta del circa 50% come mostrato, con evidenza di livello moderato, in differenti studi eseguiti su diverse procedure chirurgiche. Il trattamento è inoltre portare una ridotta perdita di proteine oltre ad un miglior mantenimento della massa corporea e della forza muscolare. I dati dagli studi analizzati riportano una ridotta degenza ospedaliera nei pazienti trattati con un carico di carboidrati preoperatori negli interventi chirurgici di chirurgia addominale maggiore. Gli studi hanno inoltre indicato che la riduzione relativa dell'insulino resistenza dopo alcune specifiche procedure chirurgiche è relativo al grado della chirurgia, e che un elevato stress chirurgico è correlato a un incremento d'insulino resistenza. Inoltre, i pazienti sottoposti a chirurgia della pelvi soffrono d'importanti e severe insulino resistenze, e possono quindi beneficiare della preparazione metabolica. In altri studi, inoltre, l'utilizzo di drink è correlato a una riduzione della nausea e vomito postoperatorio (PONV).

5.3 Protocolli Italian perioperative Program

I protocolli ERAS riportati sono elaborati in ospedali italiani sulla base delle linee guida internazionali e pubblicati sul sito www.italianperioperativeprogram.it

- Duodenocefalopancreasectomia (Balzano et al., 2012)

Il giorno prima dell'intervento, in ospedale, viene consigliata l'assunzione di 800 ml di un drink a base di maltodestrine, da assumere la sera precedente all'intervento. Il giorno dell'intervento, viene consigliata la somministrazione di 400 ml del medesimo drink 2-3 ore prima dell'induzione dell'anestesia.

- Pancreasectomia distale (Balzano et al., 2012)

Il giorno prima dell'intervento, in ospedale, viene consigliata l'assunzione di 800 ml di un drink a base di maltodestrine, da assumere la sera precedente all'intervento. Il giorno dell'intervento, viene consigliata la somministrazione di 400 ml del medesimo drink 2-3 ore prima dell'induzione dell'anestesia.

- Chirurgia coloretale (Bona et al., 2012)

Il carico glucidico deve essere viene effettuato mediante la somministrazione di una bevanda a base di maltodestrine e priva di lipidi, lattosio, fibre e glutine ai seguenti dosaggi: 800 ml la sera precedente l'intervento e 400 ml 2-3 ore prima dell'intervento chirurgico. Vengono inoltre riportate le seguenti indicazioni: la bevanda deve essere assunta possibilmente fresca, non a temperatura ambiente e non è controindicata nel paziente diabetico.

Conclusioni

Da quanto esaminato in questo elaborato si può affermare che non esistono indicazioni al mantenimento del digiuno preoperatorio prolungato per interventi chirurgici in elezione e che questo determina una situazione di stress intenso all'organismo. E', inoltre, evidente, con una sicurezza significativamente dimostrata, che la somministrazione di un drink preoperatorio a base di carboidrati due ore prima dell'intervento risulta sicura perché non determina un aumento del contenuto gastrico all'induzione dell'anestesia generale, eliminando il rischio di aspirazione del contenuto gastrico nelle vie aeree che genera ab-ingestis e il rischio potenziale di importante difficoltà respiratoria con soffocamento e, a lungo termine, di polmonite chimica.

Esaminando le indicazioni operative della letteratura, il drink preoperatorio viene consigliato da numerose linee guida nonostante siano presenti pochi dati statisticamente significativi a supporto del suo utilizzo. Analizzando, infatti, gli studi precedentemente esposti si può notare come gli outcome esaminati risultino spesso migliorati eliminando il digiuno prolungato, ma sono scarsi i dati a supporto del drink preoperatorio rispetto al placebo o altre forme di liquidi. Sulla base degli studi esaminati, non è quindi possibile determinare un beneficio certo da attribuire esclusivamente all'utilizzo di carboidrati preoperatori, ma l'utilizzo di questi ultimi deve essere ulteriormente sottoposto a studi che permettano di mostrarne i benefici circa il suo utilizzo.

Alla luce di quanto esposto, ovvero, i rischi di un eccessivo digiuno e l'inutilità di tale procedura, confermata dalla letteratura in numerosi studi e pubblicazioni, non sono conferibili motivazioni per il mantenimento di questa abitudine. Una variazione di protocolli passando da un digiuno preoperatorio di numerose ore all'idratazione preoperatoria fino a due ore prima dell'intervento chirurgico risulta indubbiamente un notevole cambiamento sia per le unità operative che per i pazienti abituati a diversamente. Risulta quindi fondamentale il ruolo infermieristico di educazione terapeutica volta a illustrare le motivazioni di tale scelta. Mediante una adeguata educazione è quindi possibile raggiungere, oltre al consenso alla somministrazione, una collaborazione da parte del degente che provvederà in autonomia alla auto-somministrazione dei drink ad orari prestabiliti, mantenendo sempre costante l'osservazione e l'assistenza infermieristica volta alla regolare verifica

dell'apprendimento delle conoscenze proposte e della corretta e completa somministrazione del drink.

Valutando gli elementi fondamentali dell'ERAS, l'educazione terapeutica precedentemente descritta, potrebbe avere inizio durante il counseling preoperatorio durante il quale il medico chirurgo, il medico anestesista e l'infermiere mostrano al paziente il percorso perioperatorio, riducendo anche le preoccupazioni nei pazienti particolarmente ansiosi (Fearon et al., 2005).

Bibliografía

Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. O. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región metropolitana de Chile. *Revista médica de Chile*, 130(11): 1227-1231.

Ahmed J, Khan S, Gatt M, Kallam R, MacFie J.(2010) Compliance with enhanced recovery programmes in elective colorectal surgery. *British journal of surgery*, 97(5): 754-758.

Anonymous (1848) Fatal application of chloroform. Section on legal medicine. *Edinburgh Medical and Surgical Journal*, 69: 498.

Awad S, Blackshaw PE, Wright JW, Macdonald IA, Perkins AC, Lobo DN. (2011) A randomized crossover study of the effects of glutamine and lipid on the gastric emptying time of a preoperative carbohydrate drink. *Clinical Nutrition*, 30(2): 165-171.

Awad S, Blackshaw PE, Wright JW, Macdonald IA, Perkins AC, Lobo DN. (2011) A randomized crossover study of the effects of glutamine and lipid on the gastric emptying time of a preoperative carbohydrate drink. *Clinical Nutrition*, 30(2): 165-171

Awad S, Constantin-Teodosiu D, Constantin D, Rowlands BJ, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. (2010) Cellular mechanisms underlying the protective effects of preoperative feeding: a randomized study investigating muscle and liver glycogen content, mitochondrial function, gene and protein expression. *Annals of surgery*, 252(2): 247-253.

Awad S, Constantin-Teodosiu D, Macdonald IA, Lobo DN. (2009) Short-term starvation and mitochondrial dysfunction - a possible mechanism leading to postoperative insulin resistance. *Clinical Nutrition*, 28(5): 497-509.

Awad S, Fearon KC, Macdonald IA, Lobo DN. (2011) A randomized cross-over study of the metabolic and hormonal responses following two preoperative conditioning drinks. *Clinical Nutrition*, 27(9): 938-942.

Awad S, Lobo DN. (2012) Metabolic conditioning to attenuate the adverse effects of perioperative fasting and improve patient outcomes. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 15(2): 194-200.

Awad S, Stephens F, Shannon C, Lobo DN. (2012) Perioperative perturbations in carnitine metabolism are attenuated by preoperative carbohydrate treatment: Another mechanism by which preoperative feeding may attenuate development of postoperative insulin resistance. *Clinical Nutrition*, 31(5): 717-720.

Awad S, Stephenson MC, Placidi E, Marciani L, Constantin-Teodosiu D, Gowland PA, Spiller RC, Fearon KC, Morris PG, Macdonald IA, Lobo DN. (2010) The effects of fasting and refeeding with a 'metabolic preconditioning' drink on substrate reserves and mononuclear cell mitochondrial function. *Clinical Nutrition*, 29(4): 538-544.

Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. (2013) A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clinical Nutrition*, 32(1): 34-44.

Bopp C, Hofer S, Klein A, Weigand MA, Martin E, Gust R. (2011) A liberal preoperative fasting regimen improves patient comfort and satisfaction with anesthesia care in day-stay minor surgery. *Minerva anesthesiologica*, 77(7): 680-686.

Borges Dock-Nascimento D, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Sepulveda Magalhães Faria M, Bragagnolo R, Caporossi FS, Linetzky Waitzberg D. (2011) Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting: a double-blind, controlled, randomized clinical trial. *Nutrición Hospitalaria*, 26(1): 86-90.

Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. (2012) Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Can MF, Yagci G, Dag B, Ozturk E, Gorgulu S, Simsek A, Tufan T. (2009) Preoperative administration of oral carbohydrate-rich solutions: Comparison of glucometabolic responses and tolerability between patients with and without insulin resistance. *Nutrition Journal*, 25(1): 72-77.

Crenshaw JT. (2011) Preoperative fasting: will the evidence ever be put into practice? *American journal of nursing*, 111(10): 38-43.

De Aguilar-Nascimento JE, Dock-Nascimento DB. (2010) Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence. *The World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2(3): 57-60.

Dhatanya K, Levy N, Kilvert A, et al. (2012) Diabetes UK position statements and care recommendations: NHS diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes. *Diabetic Medicine*, 29(4):420-33.

Dileep N. Lobo, Andrew J. P. Lewington, Simon P. Allison (2013) *Basic Concepts of Fluid and Electrolyte Therapy*. Melsungen: Bibliomed

Dock-Nascimento DB, Aguilar-Nascimento JE, Linetzky Waitzberg D. Ingestion of glutamine and maltodextrin two hours preoperatively improves insulin sensitivity after surgery: a randomized, double blind, controlled trial. *The Journal of the Brazilian College of Surgeons*, 39(6): 449-455.

Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE, Magalhaes Faria MS, Caporossi C, Shhessarenko N, Waitzberg DL. (2012) Evaluation of the effects of a preoperative 2-hour fast with maltodextrin and glutamine on insulin resistance, acute-phase response, nitrogen balance, and serum glutathione after laparoscopic cholecystectomy: a controlled randomized trial. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(1): 43-52.

Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, Pimenta OS, Alvarenga LC Jr, Dock-Nascimento DB, Shhessarenko N. (2009) Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic response to trauma after video-cholecystectomy: a randomized, controlled, clinical trial. *World Journal of Surgery*, 33(6): 1158-1164.

Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, Nygren J, Hausel J, Soop M, Andersen J, Kehlet H. (2005) Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition*, 24(3): 466-77.

Feguri GR, Lima PR, Lopes AM, Roledo A, Marchese M, Trevisan M, Ahmad H, Freitas BB, Aguilar-Nascimento JE. (2012) Clinical and metabolic results of fasting abbreviation with carbohydrates in coronary artery bypass graft surgery. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 27(1): 7-17.

Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 360(13): 1283-1289.

Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J. (2011) Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Archives of Surgery*, 146(5): 571-577.

Gustafsson UO, Nygren J, Thorell A, Soop M, Hellström PM, Ljungqvist O, Hagström-Toft E. (2008) Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients. *Anaesthesiol scand journal*, 146(5): 571-577.

Harbour R, Miller J. (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *British Medical Journal*, 323(7308): 334-6.

Helminen H, Viitanen H, Sajanti J. (2009) Effect of preoperative intravenous carbohydrate loading on preoperative discomfort in elective surgery patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 26(2): 123-127.

Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SF, McKeown DW, Parks RW, Preston T, Dejong CH, Garden OJ, Fearon K.C. (2010) Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection. *British Journal of Surgery*, 97(8): 1198-1206.

Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL (2002) Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabetic Medicine*, 19 (3): 177–194.

Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, Bares P, Bares D, Schusterová B, Pyszková L, Tosnerová V, Sluka M. (2010) The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*, 122(1-2): 23-30.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(7): 2402-10.

Kehlet H. (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British journal of anaesthesiology*, 78(5): 606-617.

Kim C, Okabe T, Sakurai M, Kanaya K, Ishihara K, Inoue T, Kumita S, Sakamoto A. (2013) Gastric emptying of a carbohydrate-electrolyte solution in healthy volunteers depends on osmotically active particles. *Journal of Nippon Medical School*, 80(5): 342-349.

Kristoffer Lassen, Marielle M. E. Coolson, Karem Slim, Francesco Carli, José E. de Aguilar-Nascimento, Markus Schäfer, Rowan W. Parks, Kenneth C. H. Fearon, Dileep N. Lobo and Nicolas Demartines. (2012) Guidelines for Perioperative Care for Pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, 37(2): 240-258.

Lassen K, Lobo DN. (2010) Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery (*Br J Surg* 2010; 97: 485-494). *British Journal of Surgery*, 97(4): 494-495.

Lauwick SM, Kaba A, Maweja S, Hamoir EE, Joris JL. (2009) Effects of oral preoperative carbohydrate on early postoperative outcome after thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg journal*, 60(2): 67-73.

Li L, Wang Z, Ying X, Tian J, Sun T, Yi K, Zhang P, Jing Z, Yang K. (2012) Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery Today*, 42(7): 613-624.

- Lidder P, Thomas S, Fleming S, Hosie K, Shaw S, Lewis S. (2013) A randomized placebo controlled trial of preoperative carbohydrate drinks and early postoperative nutritional supplement drinks in colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 15(6): 737-745.
- Lipshutz AK, Gropper MA. (2009) Perioperative glycemic control: an evidence-based review. *Anesthesiology*, 110(2): 408-21.
- Lister J. (1883) On anaesthetics. *Holmes system of surgery*, 3(3): 172-172.
- Ljunggren S, Hahn RG. (2012) Oral nutrition or water loading before hip replacement surgery; a randomized clinical trial. *Trials*, 2(13): 97.
- Ljungqvist O. (2009) Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 23(4):401-409.
- Ljungqvist O. (2010) Preoperative carbohydrate loading in contrast to fasting. *Wien Klin Wochenschr*, 122(1-2): 6-7.
- Ljungqvist O. (2010) Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 97(3): 327.
- Ljungqvist O, Jonathan E Rhoads (2012) Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(4): 389-398.
- Lobo DN, Hendry PO, Rodrigues G, Marciani L, Totman JJ, Wright JW, Preston T, Gowland P, Spiller RC, Fearon KC. (2009) Gastric emptying of three liquid oral preoperative metabolic preconditioning regimens measured by magnetic resonance imaging in healthy adult volunteers: a randomised double-blind, crossover study. *Clinical Nutrition*, 28(6): 636-641.
- Marik PE. (2009) Glycemic control in critically ill patients: What to do post NICE-SUGAR? *The World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 1(1): 3-5.

Mathur S, Plank LD, McCall JL, Shapkov P, McIlroy K, Gillanders LK, Merrie AE, Torrie JJ, Pugh F, Koea JB, Bissett IP, Parry BR. (2010) Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, 97(4): 485-494.

Matthews DR, Hosker JP. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28: 412-419.

Meneghini L. (2009) Perioperative management of diabetes: translating evidence into practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76 (4): 53-59.

Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M, et al. (2009) American Association of Clinical Endocrinologists and American diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 32(6): 1119-1131.

Nygren J, J. Thacker, F. Carli, K. C. H. Fearon, S. Norderval, D. N. Lobo, O. Ljungqvist, M. Soop and J. Ramirez (2012) Guidelines for Perioperative Care in Elective Rectal/Pelvic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, 31(6): 801-16.

Nygren J, Thorell A, Jacobsson H, Larsson S, Schnell PO, Hylén L, Ljungqvist O. (1995) Preoperative gastric emptying Effects of anxiety and oral carbohydrate administration. *Annals of Surgery*, ;222(6): 728-734.

Nygren J. (2006) The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 20(3): 429-438.

Okabayashi T, Iyoki M, Sugimoto T, Kobayashi M, Hanazaki K. (2011) Oral supplementation with carbohydrate- and branched-chain amino acid-enriched nutrients improves postoperative quality of life in patients undergoing hepatic resection. *Amino Acids*, 40(4): 1213-1220.

Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Namikawa T, Maeda H, Yatabe T, Hanazaki K. (2010) Preoperative oral supplementation with carbohydrate and branched-chain amino acid-enriched nutrient improves insulin resistance in patients

undergoing a hepatectomy: a randomized clinical trial using an artificial pancreas. *Amino Acids*, 38(3): 901-907.

Oyama Y, Iwasaka H, Shiihara K, Hagiwara S, Kubo N, Fujitomi Y, Noguchi T. (2011) Effects of preoperative oral carbohydrates and trace elements on perioperative nutritional status in elective surgery patients. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 21(3): 375-383.

Ozer AB, Demirel I, Kavak BS, Gurbuz O, Unlu S, Bayar MK, Erhan ÖL. (2013) Effects of preoperative oral carbohydrate solution intake on thermoregulation. *Medical Science Monitor*, 19: 625-630.

Pandit UA, Pandit SK. (1997) Fasting before and after ambulatory surgery. *Journal of perianesthesia nursing*, 12(3): 181-187.

Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, Anabuki NT, Leal FS, Colombo T, Silva BD, Dock-Nascimento DB, Damião A, de Aguilar-Nascimento JE. (2011) Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance A randomized trial. *Nutrition Journal*, 10: 66.

Pexe-Machado PA, de Oliveira BD, Dock-Nascimento DB, de Aguilar-Nascimento JE. (2013) Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer. *Nutrition Journal*, 29(7-8): 1054-1059.

Protić A, Bobinac M, Ivancić A, Zuvic-Butorac M, Sustis A, Jakljevic T. (2010) Effect of preoperative feeding on gallbladder size and peristaltic of the small bowel following spinal anesthesia for the hip surgery. *International Journal Collegium Antropologicum*, 34 (2):195-8.

Protic A, Turina D, Matanić D, Spanjol J, Zuvic-Butorac M, Sustic A. (2010) Effect of preoperative feeding on gastric emptying following spinal anesthesia: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr*, 122(1-2): 50-53.

Ramírez JM, Blasco JA, Roig JV, Maeso-Martínez S, Casal JE, Esteban F, Lic D.C. (2011) Spanish working group on fast track surgery. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surgery*, 11: 9.

Richards JE, Hutchinson J, Mukherjee K, Jahangir AA, Mir HR, Evans JM, Perdue AM, Obremskey WT, Sethi MK, May AK. (2014) Stress hyperglycemia and surgical site infection in stable nondiabetic adults with orthopedic injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(4): 1070-1075.

Russo N. (2012) Perioperative glycemic control. *Anesthesiology Clinics*, 30(3): 445-466.

Schmitz A, Kellenberger CJ, Neuhaus D, Schroeter E, Deanovic D, Prüfer F, Studhalter M, Völlmer L, Weiss M. (2011) Fasting times and gastric contents volume in children undergoing deep propofol sedation--an assessment using magnetic resonance imaging. *Paediatric Anaesthesia*, 21(6): 685-690.

Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, Spies C, in't Veld B. (2011) European Society of Anaesthesiology. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, 28(8): 556-569.

Smith M.D., McCall J., Plank L., Herbison G.P., Soop M., Nygren J. (2011) Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Snow John. (1855) On the employment of chloroform in surgical operations. *Lancet*, 66(1678): 383-385.

Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, Raeder J. (2005) Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(8): 1041-1047.

Studley HO. (1936) Percentage of weight loss. *Journal of the American Medical Association*, 106: 458-460.

Sympson j.y. (1848) Remarks on the alleged case of death from the action of chloroform. *The lancet*, 1: 175-176

- Tamura T, Yatabe T, Kitagawa H, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. (2013) Oral carbohydrate loading with 18% carbohydrate beverage alleviates insulin resistance. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 22(1): 48-53.
- Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H, Takamori M, Kawasaki R, Momiyama Y, Takano O, Shibata T, Goto T. (2009) Preoperative fluid and electrolyte management with oral rehydration therapy. *Journal of Anesthesia*, 23(2): 222-229.
- Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H. Oral rehydration therapy for preoperative fluid and electrolyte management. *International Journal of Medical Sciences*, 8(6):501-509.
- Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. (1999) Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2(1): 69-78.
- Tran S, Wolever TM, Errett LE, Ahn H, Mazer CD, Keith M. (2013) Preoperative carbohydrate loading in patients undergoing coronary artery bypass or spinal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 117(2): 305-313.
- U. O. Gustafsson, M. J. Scott, W. Schwenk, N. Demartines, D. Roulin, N. Francis, C. E. McNaught, J. MacFie, A. S. Liberman and M. Soop, et al. (2012) Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, 37(2): 259-284.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England Journal of Medicine*, 354(5): 449-461.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 345(19): 1359-1367.
- Van Ginhoven TM, Mitchell JR, Verweij M, Hoeijmakers JH, Ijzermans JN, de Bruin RW. (2009) The use of preoperative nutritional interventions to protect against hepatic ischemia-reperfusion injury. *Journal Liver Transplantation*, 15(10): 1183-1191.

Vermeulen MA, Richir MC, Garretsen MK, van Schie A, Ghatei MA, Holst JJ, Heijboer AC, Uitdehaag BM, Diamant M, Eekhoff EM, van Leeuwen PA, Ligthart-Melis GC. (2011) Gastric emptying, glucose metabolism and gut hormones: evaluation of a common preoperative carbohydrate beverage. *Nutrition Journal*, 27(9): 897-903.

Viganò J, Cereda E, Caccialanza R, Carini R, Cameletti B, Spampinato M, Dionigi P. (2012) Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World Journal of Surgery*, 36(8): 1738-1743.

Wang ZG, Wang Q, Wang WJ, Qin HL. (2010) Randomized clinical trial to compare the effects of preoperative oral carbohydrate versus placebo on insulin resistance after colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 97(3): 317-327.

Willems M, Quartero AO, Numans ME. (2001) How useful is paracetamol absorption as a marker of gastric emptying? A systematic literature study. *Digestive Diseases and Sciences journal*, 46(10): 2256-2262.

Wilmore DW. (2002) From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. *Annals of Surgery*, 236(5): 643-648.

Yatabe T, Tamura T, Kitagawa H, Namikawa T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. (2013) Preoperative oral rehydration therapy with 25 % carbohydrate beverage alleviates insulin action in volunteers. *The International Journal of Artificial Organs*, 16(4): 483-488.

Sitografia

Italian Perioperative Program, (2012). ERAS Protocol: Pancreatis Surgery - Distal pancreatectomy [on line]. Disponibile da: <http://www.italianperioperativeprogram.it/wp-content/uploads/2013/06/PROTOCOLLO-ERAS1-pancreasectomia-distale-0613.pdf> [consultato il 28 settembre 2014].

Italian Perioperative Program, (2012). ERAS Protocol: Pancreatis Surgery - Pancreaticoduodenectomy [on line]. Disponibile da: <http://www.italianperioperativeprogram.it/wp-content/uploads/2013/06/PROTOCOLLO-ERAS-DCP-0613.pdf> [consultato il 28 settembre 2014].

Italian Perioperative Program, (2012). ERAS Protocol: Protocollo ERAS in chirurgia coloretale [on line]. Disponibile da: <http://www.italianperioperativeprogram.it/wp-content/uploads/2013/06/PROTOCOLLO-ERAS-IN-CHIRURGIA-COLORETTALE-062013.pdf> [consultato il 28 settembre 2014].

Ringraziamenti